Elektrophoretische Untersuchungen der Liquorproteine

Methodik-Auswertung-Kritik

von

HEINO FLEMMING

Aus der Universitätsklinik für psychische und Nervenkrankheiten, Göttingen (Direktor: Professor Dr.K.Conrad)

Elektrophoretische Untersuchungen der Liquorproteine.

Methodik - Auswertung - Kritik

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Georg - August Universität
zu Göttingen

vorgelegt
von
Heino Flemming
aus Grebendorf, Krs. Eschwege

Göttingen 1959

11/61

Dekan: Professor Dr. H. Kirchhoff

1. Berichterstatter: Dozent Dr. St. Wieser

2. Berichterstatter: Professor Dr. K. ~~Conrad~~ Joppich

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.59

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Inhalts-Übersicht.

Seite

I. Vorbemerkungen:..... 4

Der "Medizinische Ort" der Liquor-Elektrophorese,
Fragestellung der Arbeit und Angaben über ihre Unterlagen.

II. Methodik und Auswertung der Liquor-Elektrophorese..... 7

1) Elektrophorese-Verfahren und ihre Auswertung..... 7

2) Methoden zur Eiweissanreichung für die Elektrophorese..... 9

3) Das normale Liquor-Pherogramm..... 10

4) Die Prae-Albuminfraktion..... 14

5) Zwischenfraktionen und Nachschwankungen.. 15

III. Patho-physiologische Korrelationen des Liquor-Pherogramm..... 16

1) Kafka-Relationen und Liquor-Pherogramm... 17

2) Kolloid-Reaktionen und Liquor-Pherogramm. 18

a) Goldsol-Reaktion..... 18

b) Mastix-Reaktion 19

3) Liquor- und Serum-Pherogramm..... 19

IV. Das pathologische Pherogramm..... 23

1) Das "serumähnliche" Liquor-Pherogramm.... 23

2) Das Gamma-Globulin-betonte Liquor-Pherogramm..... 28

3) Das Beta-Globulin-betonte Liquor-Pherogramm..... 33

4) Die Alpha-Fraktionen im Liquor-Pherogramm 36

5) Die Albumine im Liquor-Pherogramm..... 38

6) Pherographische Längsschnitt-Untersuchungen..... 41

Seite

V. Kriterien für die klinische Anwendung der Liquor-Elektrophorese..... 43
1) Feststellung der Fraktionswerte von normalem Liquor..... 43
2) Klinische Ausgangspunkte..... 45
VI. Schlussbemerkung..... 46
VII. Zusammenfassung..... 47
IIX. Literatur-Verzeichnis..... 50

Abkürzungen:

Globulin = Glob.
Liquor-Elektrophorese = L-E
Liquor-Pherogramm = L-Ph
Meningitis tuberkulosa = M.tbc.
Multiple Sklerose = MS

Vorbermerkung.

Die Beobachtung der Körpersäfte ist mit der Geschichte der Erforschung pathologisch-somatischer Vorgänge im menschlichen Körper eng verknüpft. Die "Humoralpathologie" gehörte zum Grundbestand der ältesten Medizin.

Doch erst im Zuge systematisch betriebener Krankheitsforschung und nach Anwendung präziser, naturwissenschaftlicher Methoden errang die Lehre von den Körpersäften eine Position, aus der heraus sie von ihrem okkulten Untergrund abgelöst werden konnte und sich schliesslich als Gegenstand exakter Forschung anbot. Die Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten, ihre Anatomie und Physiologie, die chemische und physikalische Reaktionsweise, ihre Zellbeschaffenheit und die pathologischen Verschiebungen dieser Eigenschaften trugen zu grundlegenden Erkenntnissen für die Pathognose und die Pathogenese bisher unbekannter Körpervorgänge im Menschen bei und erlaubten weittragende diagnostische und therapeutische Folgerungen.

Ähnliche Bedeutung wie der "Hämatologie" auf dem Gebiet der inneren Medizin kommt der Liquorforschung für die Erfassung und Behandlung der Nervenkrankheiten zu. Auch wenn es im engeren Sinne keine "Liquorkrankheiten" gibt, ist die notwendige Kenntnis über die Veränderungen der cerebrospinalen Flüssigkeit unbestritten.

Das Schwergewicht bei der Auswertung der Liquorforschung lag bisher vorwiegend auf den Möglichkeiten ihrer diagnostischen Anwendung. Besonders die Abgrenzungen pathologischer Befunde, die sich aus den Druckmessungen (Queckenstedt), den Farb-Beimengungen (Xanthochromie), dem Liquorzellbild und der Eiweissbeschaffenheit (Gesamtwerte, Relationen, Kolloidreaktionen) ableiten liessen, erhöhten die diagnostische Sicherheit. Spezifische Liquor-Reaktionen (WaR u.a.) und der gelegentliche Nachweis pathologischer Zellen gaben oft entscheidende Diagnosen.

Auch therapeutisch wurden durch die Kenntnis über die Druckverhältnisse (Druckregulierung) und die Vorgänge an der Blut-Liquorschranke (Chemotherapeutika, Antibiotika) eindrucksvolle Möglichkeiten ausgenutzt.
Dagegen wurde für eine pathogenetische Betrachtungsweise der Erkrankungen des ZNS verhältnismässig wenig aus den Ergebnissen der Liquorforschung entnommen. Die Kenntnisse über die Zirkulation des Liquors, seine Entstehung, seine Resorption und Zusammensetzung haben nur gelegentlich Hinweise für pathogenetische Rückschlüsse gegeben.
Durch die elektrophoretische Dissoziierung der Serumproteine, aus der sich im Bereich der Inneren Medizin neue Aufschlüsse über das Wesen der Cirrhosen und Nephrosen und anderer Krankheiten herleiten liessen, angeregt, hat sich nach den ersten Versuchen über eine Liquor-Elektrophorese zugleich eine neue Phase der Liquorforschung eröffnet, deren Auswertung auf eine intensivere pathogenetische Erschliessung von einer Anzahl zentralnervöser Erkrankungen hinzudeuten scheint. Schon Kafka hat nach einem Überblick über die ersten Ergebnisse der Liquor-Elektrophorese vor übertriebenen diagnostischen Erwartungen gewarnt und auf ihre überwiegend "funktionell-genetische" Bedeutung hingewiesen. Die meisten Autoren, die sich mit der Proteinwanderung des Liquor cerebrospinalis im elektrischen Feld befassen, teilen auch jetzt noch diese Ansicht, doch werden nach einer zunehmenden Vereinfachung und Standardisierung der Verfahren auch die Möglichkeiten für diagnostische Rückschlüsse stärker berücksichtigt werden müssen, da sich mit dem Eindringen der Elektrophorese-Verfahren in die Klinik ihre Bedeutung auch in Hinsicht auf eine konkrete, pathognomonische Ergänzung bestätigen soll.
Die Erfahrungen darüber und die Meinungen gehen - entsprechend den verschiedenen Ausgangspunkten - oft weit auseinander, sodass jetzt an der Schwelle, durch die die Liquor-Elektrophorese aus dem Experimental-Labor in die Klinik tritt, eine zusammenfassende Darstellung über den bisherigen Weg und die

sich eröffnenden Aussichten gerechtfertigt erscheint.

Diesem Zweck soll die vorliegende Arbeit im Wesentlichen dienen. Es wird daher versucht neben der Beschreibung einer praktikablen Methodik, ihrer Voraussetzungen und Fehlerquellen, alle wichtigen Ergebnisse und die oft divergierenden Folgerungen der Untersucher am Skelett eines Liquor-Pherogramms zusammenzufassen. Dazu wurde die gesamte, bisher vorliegende Literatur über das Verhalten der Eiweisskörper bei Liquor-Elektrophoresen - direkt oder in Referaten - herangezogen, soweit sie sich für die gestellte Aufgabe von Belang erwies.

Über den Versuch einer gedrängten Monographie hinaus wird besonderer Wert auf den "Medizinischen Ort" der Liquor-Elektrophorese gelegt. Es soll damit ein Standpunkt bestimmt werden, von dem aus die gesamte Problematik der Elektrophorese des Liquor cerebrospinalis überschaubar wird und von dem aus es möglich wird, sich mit ihren Grundzügen vertraut zu machen, sie weiter zu verfolgen und in das eigene klinische Denken einzuordnen. Es wird sich dabei zeigen, dass sich aus der Wanderung der Liquor-Proteine im elektrischen Feld nur in seltenen Fällen diagnostische Erwägungen anstellen lassen, dass aber aus den Wanderungen der Globuline - besonders der -Globuline- und auch der Albumine klinische Kriterien entstehen, die für die klinische Beurteilung von Erkrankungen des ZNS entscheidende Bedeutung gewinnen können. Aus der Einsicht in die Pathogenese entsteht eine bedeutsame pathognomonische Ergänzung.

Um eine kritische Integration zu wahren, werden 170 Liquor-Pherogramme aus der Universitäts-Klinik für psychische und Nervenkrankheiten[1)] von Patienten der Jahre 1957/58 verwandt. Da es nicht Aufgabe der Arbeit ist diese Pherogramme im Einzelnen auszuwerten, wurden sie nur soweit benutzt, als sich aus ihrer kritischen Bearbeitung eine positiv oder negativ signifikante Bedeutung für die jeweilige Problemstellung herausfinden liess.

---

1) Für die Überlassung der Pherogramme und Krankengeschichten bin ich Herrn Prof. Dr. K. Conrad und Herrn Oberarzt Doz. Dr. Wieser zu Dank verpflichtet.

Bei der Sichtung dieses Materials ergab sich eine Anzahl von Fragestellungen über Anfertigung und Auswertung von Liquor-Elektrophoresen, die es ratsam erscheinen lassen, einige aus der Erfahrung formulierte Kriterien anzufügen, die als Voraussetzung für eine routinemässige Anwendung der Liquor-Elektrophorese gedacht sind.

Elektrophorese-Verfahren und ihre Auswertung.

Schon während der Versuche die Ionenwanderung der Serumproteine durch die freie Elektrophorese darzustellen (Wieland u. Fischer, Turba, Tiselius u.a.) begannen Kabat, Scheid, Tiselius u.a. mit den gleichen Mitteln die Liquorproteine zu dissoziieren. Die erste elektrophoretische Auftrennung der Liquor-Eiweisse gelang Kabat, Landow und Moore 1942. Scheid und Scheid versuchten 1942/43 die klinische Auswertung der Proteinfraktionen, die sie mit der Tiselius-Apparatur und nach einem eigenem Dialyseverfahren zur Liquorkonzentrierung gewonnen hatten. Obwohl sich damals schon einige charakteristische Befunde ergaben, wurde eine breite Auswertung der Liquor-Elektrophorese (L-E) erst mit der Einführung der Filtrierpapier-Methode zur Darstellung der Proteinfraktionen möglich.

Grassmann, Hanig und Knebel arbeiteten - ähnlich wie Antweiler und Labhart - ein technisch einfaches Verfahren aus, das die routinemässige Anwendung der Elektrophorese erlaubte: 0,4 - 1,0 mg Eiweiss werden auf einen oder mehrere Filterpapierstreifen aufgetragen, die vorher mit Veronal-Natriumacetat-Puffer nach Michaelis von pH 8,6 und der Ionenstärke U = 0,1 getränkt wurden. Diese Streifen werden frei hängend in eine feuchte Glaskammer eingespannt und die beiden Enden in Gefässe mit der gleichen Pufferlösung getaucht. Die Gefässe mit den in die Pufferlösung einhängenden Papierstreifen werden über ein Labyrinthsystem mit zwei Elektroden verbunden. Die Auftrennung der Proteinfraktionen ist bei einer Gleichstromspannung von 110 Volt und einer Stromstärke von 2 mA nach 10-12 Stunden beendet. Nach ihrer Trocknung werden die Streifen

mit einer Mischung aus Paraffin-Öl und α-Bromnaphtalin transparent gemacht und zwischen zwei Glasscheiben an einer Spaltblende vorbeigeschoben, die durch eine Fadenlampe bestrahlt wird. Das durchscheinende Licht wird mit einer Photozelle registriert und durch eine Kompensationsschaltung entsprechend dem Lange-Kolorimeter auf die Ausschläge eines Messinstrumentes übertragen, das dann die Extinktion graphisch anzeigt.

Zur subjektiven Elution werden nach Wunderly aus dem Papierstreifen die Farbbezirke der Fraktionen herausgeschnitten und mit 5 %iger Sodalösung in 50 % Methanol für 2 - 3 Stunden durchtränkt. Nach der Elution wird im Spektrometer die optische Dichte bestimmt und nach dem Beer'schen Gesetz berechnet. Es kommt dabei die Abhängigkeit zwischen Lichtintensität $(I)_o$ des Papierwertes und der farbstoffabhängigen Schwächung der Intensität (I) als Ausdruck für die

Extinktion $E = \log\frac{I}{I_o} = - \varepsilon c \alpha$ zum Ausdruck. Dabei bedeuten ε = molarer Extinktionskoeffizient

c = Konzentration des absorbierenden Stoffes

α = Schichtlänge der Küvette.

Bei allen bisher bekannten Auswertemethoden[1] lassen sich Fehlerquellen nicht ausschalten, sodass eine gewisse Streubreite in Kauf genommen werden muss. Auch die Reproduzierbarkeit mit dem planimetrischen System ist nach Pieper nicht zuverlässig.

Trotzdem lassen sich nach diesen Methoden typische Konstellationen für normale und pathologische Pherogramme mit hinreichende Sicherheit herausarbeiten. Wunderly gibt in einer Zusammenstallung normaler S e r u m - Fraktionen von 22 Untersuchern die Mittelwerte an und errechnet daraus die Gesamt-Mittelwerte eines normalen "Serum-Pherogramm":

---

1) Am Gebräuchlichsten sind der Zeissextinktionsschreiber, das Elphor-Handgerät, der Elphor-Integrationsschreiber und die Elution.

	Mittelwerte:		Schwankungsbreiten:	
Albumin	61,6	rel %	55,4 - 72,9	rel %
α_1-Globulin	3,9	"	1,4 - 4,4	"
α_2-Globulin	7,3	"	3,5 - 9,5	"
β-Globulin	10,7	"	8,6 - 12,6	"
γ-Globulin	16,5	"	13,6 - 22,2	"

Methoden zur Eiweiss-Anreicherung für die Elektrophorese.

Das zentrale technische Problem der Liquor-Elektrophorese beruht auf der im Verhältnis zum Blutserum enormen Eiweissarmut der Liquor cerebrospinalis. Eine elektrophoretische Darstellung der Fraktionen war daher nur nach einer starken Konzentration der Proteine zu erzielen. Dazu wurden sehr differente Methoden angewandt, von denen H. Bauer 1953 eine Aufstellung gab, die jetzt durch jüngere Verfahren ergänzt wird:

Druckdialyse gegen Salzlösungen in Kälte (Kabat, Landow, Moore)
Ultrafiltration durch eiweissdichte Filter (Scheid und Scheid)
Dextran-Dialyse (Schneider und Wallenius)
Ultrafiltration und Kollidon-Dialyse (Ewerbeck)
Ultrafiltration mit Überdruck, Dialyse gegen kollodiumhaltige Membranen (Esser und Heinzler)
Stickstoff-Druckanalyse durch Kollodiummembranen (Fisk, Chanutin, Klingemann)
Vakuum-Einengung bei Zimmertemperaturen (Booy)
Aceteonfällung in Kälte, Ultrazentrifugierung (Bücher, Matzelt, Pette)
Dialyse gegen Gummi arabicum (Field)
Gefriertrocknung (Gries, Aly, v. Oldershausen)
Modifizierte Thiessen-Apparatur mit Ultra-Feinfiltern bei 3 At Stickstoff (Gries, Aly, v. Oldershausen)
Dialysierschlauch mit Kollidon (Steger)
Überdruckfiltration mit Membranfiltern (v. Oldershausen)
Ultrafiltration im Vakuum (Mies)
Ultrafiltration mit dem Druckfiltrationsgerät MD 35-15[1])

Von diesen zahlreichen Einengungsverfahren scheint sich das auch von uns verwandte Druckfiltrationsgerät MD mit einem Filter ULF Lsg. 60 als einfachstes und schnellstes Verfahren für ein normal ausgestattetes klinisches Labor zu bewähren.

---

1) Hersteller/ Membran-Filtergesellschaft, Sartoriuswerke, Göttingen.

Knapp, sowie Schröer und Imhof und Riechert und Weber sehen nach ihren Kontrolluntersuchungen in dem oa. Gerät ebenfalls eine optimale Konzentrationsmethode. Trotzdem ergibt ein Vergleich der von diesen Autoren fixierten Mittelwerte ihrer normalen Liquor-Pherogramme noch auffällige Differenzen, die aber teilweise auf die Verwendung verschiedener Elektrophorese-Apparaturen zurückzuführen sein dürften. Dass auch bei Anwendung dieses Gerätes ein Eiweissverlust nicht ganz vermieden werden kann und wenigstens die aus dem Pherogramm errechneten, absoluten Eiweisswerte fragwürdig sind, geht aus den Untersuchungen von K. H. Maier hervor.

Das normale Liquor-Pherogramm.

Vor einer klinischen Auswertung der Liquor-Pherogramme (L-Ph) ist wegen der Vielzahl der angewandten Einengungsverfahren und der unterschiedlichen Elektrophoreseapparaturen, aber auch wegen der physiologischen Schwankungsbreite der Proteinfraktionen für jeden Untersucher die Errechnung selbst gefundener Mittelwerte für den normalen Liquor erforderlich. Dieser Liquor soll von Personen gewonnen werden, die klinisch gesund sind.[1)]

Zur Ermittlung der Normalbereiche der einzelnen Fraktionen wird der von Kabat angegebene Streuwert M $\pm$ 2 σ berücksichtigt werden müssen, wie H. Bauer, C. Schmidt u.a. betonen. Die normale Streubreite errechnet H. Bauer an Hand von 26 Kontrollfällen nach der Formel

$$\sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(M - x_i)^2}$$

1) Vgl. unter Kriterien für die Anwendung der Liquor-Elektrophorese, S. 43 ff.

für die angegebenen Fraktionen:

	M	σ	M $\pm$ 2	
Vorfraktion (V)	4,2	2,07	0,06 - 8,34	rel %
Albumin	59,4	6,7	46,0 - 72,8	"
α_1-Globulin α_2-Globulin	13,4	3,4	6,6 - 20,2	"
β-Globulin	7,7	1,7	4,3 - 11,1	"
β_2-Globulin	5,7	1,75	2,2 - 9,2	"
γ-Globulin	9,4	3,3	2,8 - 16,0	"

Wie aus dieser Aufstellung ersichtlich wird, ist die Schwankungsbreite schon für normalen Liquor erheblich. Heidrich, Hampel und Gärtner geben demgegenüber folgende Schwankungen an:

Vorfraktion	2,4	-	7,9	rel %
Albumin	36,6	-	69,8	"
α_1-Globulin	2,1	-	9,8	"
α_2-Globulin	4,3	-	12,6	"
β-Globulin	9,7	-	19,8	"
γ-Globulin	2,6	-	14,5	" (Die Fraktion β_2 wurde nicht übernommen)

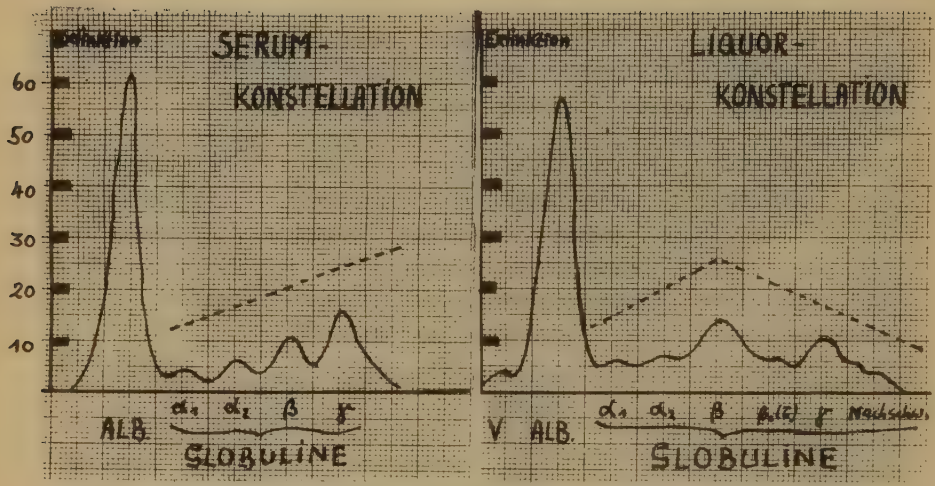
C. Schmidt und Mitarbeiter finden bei 155 Versuchsfällen folgende Normalbereiche für lumbal gewonnen Liquor:

Vorfraktion	1,8	-	8,6	rel %
Albumin	45,3	-	60,5	"
α_1-Globulin	4,5	-	9,2	"
α_2-Globulin	5,3	-	10,9	"
β-Globulin	9,2	-	15,2	"
β_2-Globulin	2,9	-	8,3	"
γ-Globulin	6,5	-	12,1	"

Booij gibt nach Errechnung der Mittelwerte einer grösseren Zahl von Untersuchern eine Übersicht, die von Mummenthaler und Märki sen. wesentlich erweitert wurde, allerdings auch Ergebnisse berücksichtigt, die vor Einführung der Papier-Elektrophorese berichtet wurden. Das arithmetische Mittel von 20 Mittelwerten verschiedener Untersucher und differierender Konzentrationsmethoden ergibt (ohne Berücksichtigung der Fallzahl) eine Sammel-Aufstellung, der in der Tabelle die schon erwähnte Gesamtaufstellung für normale Serumwerte von Wunderly gegenüber gestellt wird:

	Liquor:	Serum:
Vorfraktion	4,5	--
Albumin	57,3	61,6
α_1-Globulin	5,7	3,9
α_2-Globulin	7,3	7,3
β-Globulin	13,9	10,7
β_2-Globulin	6,2	--
γ-Globulin	11,0	16,5

Aus dem Vergleich beider Mittelwerte der einzelnen Protein-Fraktionen lassen sich in Extinktionswerten die Grund-Konstellationen normaler Serum- und Liquor-Pherogramme ableiten und graphisch darstellen:



In der Grund-Konstellation des Serum-Pherogrammes fällt die sich konstant erhöhende Wertigkeit der Globulinfraktonen auf, während sich im Liquor-Pherogramm ein giebelartiger Verlauf mit einem ansteigenden Schenkel von α_1 bis β und einem abfallenden Schenkel von β bis γ abzeichnet.

Nach zahlreichen Vergleichsuntersuchungen wiesen zuerst C. Schmidt und Martiar auf eine Wert-Kontinuität in der Richtung: SERUM --- LUMBALER LIQUOR --- CISTERNALER LIQUOR hin. Wie später auch Bücher und Mitarbeiter, Steger, Gries und Mitarbeiter, H. Bauer sowie Esser und Heinzler stellten sie eine signifikante Zunahme der Globulin-Mittelgruppe ($\alpha_2, \beta, \tau (= \beta_2)$) in Richtung Serum ---- Lumbal-Liquor ---- Cisternal-Liquor und eine in gleicher Richtung verlaufende Abnahme der γ-Globuline heraus. Ebenso verhielten sich die Albumine abfallend von 56 % im Serum auf 52 % im Liquor (lumbal) und 48 % im Liquor (cisternal). Einige Autoren beschreiben ausserdem einen Wertanstieg von α_1 von lumbal nach cisternal und von α_2 vom Serum zum lumbalen Liquor. Diese Angaben scheinen aber - wie auch C. Schmidt und Martiar betonen - noch nicht ausreichend gesichert.

Neben dem hohen β-Globulingipfel und der topographischen

Wert-Kontinuität der einzelnen Fraktionen gelten als "liquorspezifisch" zwei Fraktionen, die im Serum nicht zur Darstellung kommen: eine vor dem Albumin wandernde Vor-Fraktion (V), die 1942 von Kabat und Mitarbeiter und 1944 auch von Scheid und Scheid demonstriert wurde, und eine zwischen β und γ wandernde Fraktion τ oder β_2(Steger).

Die Prae-Albuminfraktion (V).

Das regelmässige Auftreten einer V-Fraktion wurde auch nach Einführung der Filterpapier-Elektrophorese im Liquor zunächst von Esser nachgewiesen und mit wenigen Ausnahmen (Pruckner und Schwuttke, Schneider und Wallenius) in ausgedehnten Reihenuntersuchungen bestätigt.
Entsprechend der Wert-Kontinuität von C. Schmidt und Martiar stellte Steger auch für die V-Fraktion ein charakteristisches Ansteigen von caudal nach cranial fest. Er fand im lumbalen Liquor Werte von unter 7 %, im cisternalen Liquor Schwankungsbreiten von 7 - 13 % und im Ventrikel-Liquor durchschnittlich 13 - 20 rel. %. Diese Zahlen wurden neben anderen Autoren auch von H. Bauer im Wesentlichen bestätigt. Pathogenetisch deutete H. Bauer dieses Phänomen als Ausdruck einer Blut-Hirn-Schranke, durch die Serumproteine über die meningealen Hirngefässe in die Liquorräume eindringen können.

Nach eigenen Beobachtungen wurden bei 40 annähernd normalen L-Ph für die V-Fraktionen Werte von 0,85 - 8,44 rel. % gefunen. Bei zwei cisternal abgenommenen Liquores mit sonst unauffälliger Pherogramm-Konstellation wurden allerdings nur Werte von 4,44 bzw. 4,07 abgelesen, sodass für diese zwei Fälle - gemessen an der lumbalen Streubreite der V-Fraktion - ein Wertanstieg nicht zutreffen würde. Es muss aber gleich hinzu gefügt werden, dass zwei cisternal gegen 40 lumbal gewonnene Liquores keine ausreichende Vergleichsmöglichkeit geben, da die Streubreite für den cisternalen Liquor praktisch nicht berechnet werden kann.
Das gelegentliche Auftreten einer Prae-Albuminfraktion im

Serum wurde zunächst von Grassmann, auch von Castelli und Mitarbeitern und später von Aly mitgeteilt. Pieper konnte 1954 durch sehr starkes Auftragen von Serum auf dem Filtrierpapier eine V-Bande sichtbar machen und Mummenthaler und Märki sen. stellten unter Versuchsbedingungen mit präparativem Serum bei einem pH von 9,0 ebenfalls eine Prae-Albuminfraktion dar. Während die anfangs wiederholt geäusserte Vermutung, dass die V-Fraktion ein Kunstprodukt sei, bald aufgegeben wurde (Pieper, Steger), nehmen Mummenthaler und Märki an, dass das Auftreten der vor dem Albumin wandernden Fraktion auf einem bestimmten, Puffer-abhängigen Verhältnis der Ionenspannung beruhe und damit im engeren Sinne nicht als "liquorspezifisch" anzusehen sei.
Eine genaue Analyse der - auch in Gelenkpunktaten beobachteten- V-Fraktion durch Aly und Niederhellmann konnte dieses "Prae-Albumin" als Lipoidfrei und Tryptophanreich charakterisieren. Damit ist an der Realität dieser Fraktion nicht zu zweifeln, wenn auch ihre "liquorspezifische" Determinierung nicht ausreichend zu rechtfertigen ist.

Zwischenfraktionen und Nachschwankungen.

Das konstante Auftreten einer zwischen β und γ gelegenen Fraktion τ oder β_2 in normalem Liquor wurde von Bücher, Matzelt und Pette berichtet und später von Pieper, Schönberg u.u. weitgehend bestätigt. Diese β zugeordnete Fraktion imponiert meistens als eine etwas tiefer wandernde "Schleppe" des β-Gipfels und ist vorläufig nicht näher charakterisiert worden.
Ein völliges Fehlen der τ-Fraktion im normalen L-Ph ist selten, kommt aber vor, wenn der Liquor nicht genügend angereichert ist, sodass die τ-Fraktion von der β-Fraktion überlagert wird (Knapp). Auch die Durchsicht von ca. 100 eigenen L-Ph mit gut ausgebildeter V-Fraktion ergab nur in drei Fällen keine erkennbare τ-Fraktion ohne pathologische Verschiebungen der übrigen Fraktionen. Dass es sich bei diesen

drei Fällen um die Folgen technischer Mängel handelt, kann angenommen werden.
Wie bei Knapp und bei Mummenthaler und Märki und anderen Autoren zeigt auch unser Material bei normalen Extinktionswerten variierende Formen in der graphischen Darstellung, die sich von der Serumkurve besonders durch die geringere Prägnanz der α-Gipfel unterscheidet (vgl. S. 12/13).
Im pathologischen L-Ph wird die γ-Fraktion durch hohe β oder γ-Gipfel oft überdeckt und täuscht damit eine "fremden" Kurvenverlauf vor.
Vereinzelt fallen auch bei normalen L-Ph Nachschwankungen des γ-Gipfels auf, über die auch von anderen Autoren berichtet wird. Seltener sind Ansätze zu Zwischenfraktionen im α-Bereich zu finden.
Die Übergänge in den Konturen der L-Ph sind oft fliessend und die von Mummenthaler und Märki zitierte Bermerkung Wuhrsmanns, nach der das L-Ph eigentlich nur eine "sehr grobe Orientierung, ein strukturarmer Schattenriss" sei, der "etwa wie die Silhouette einer Gipfelkette" zu betrachten sei, kann auch nach eigenen Beobachtungen unterstrichen werden.[1)]

Patho-physiologische Korrelationen des Liquor-Pherogramm.

Dem Versuch signifikante Veränderungen der L-Ph bestimmten Krankheitsbildern zuzuordnen, sollte nach Kafka prinzipiell eine funktionell-genetische Betrachtungsweise zu Grunde gelegt werden. Es müssen daher alle erprobten Methoden der Liquor-Diagnostik herangezogen und darüber hinaus Vergleiche mit den Eiweiss-Relationen im Serum angestellt werden, wenn die Ionenwanderung der Liquor-Proteine in ein patho-physiologisches Gesamtbild eingebaut werden soll.

---

1) In diesem Zusammenhang interessiert die Feststellung von Wuhrmann, Wunderly und de Nicola, dass die γ-Fraktion im Serum eine Einheitlichkeit vortäuscht, die durch immunbiologische Methoden widerlegt werden konnte.

Kafka-Relationen und Liquor-Pherogramm.

Kafka bestimmte das Verhältnis der Globuline zu den Albuminen im Liquor (Quotient) mit einer sinnreichen Zentrifugiermethode unter Zusatz von Ammonsulfat und Essbach-Reagenz. Der so errechnete Quotient beträgt im normalen (lumbalen) Liquor 1/4 = 0,25 und ist bei Albuminvermehrung geringer und bei Globulinvermehrung grösser. Der normale Gesamt-Eiweissgehalt wird mit 24 bis 30 mg % (= 1,0 nach Kafka) angegeben. Davon entfallen etwa 5 mg (= 0,2) auf die Globuline und etwa 20 mg (= 0,8) auf Albumine.

Während der nach C. Schmidt und Matiar errechnete, elektrophoretische Wert für das Gesamt-Eiweiss im lumbalen Liquor mit 28,1 mg % dem Kafkawert etwa entspricht, ist die Errechnung des Quotienten nach Kafka sicher nur von relativer Bedeutung. Allein deshalb, weil die Globulinfällung mit Amonsulfat unvollständig ist und vermutlich ein Teil der Globuline mit den Albuminen verrechnet wird, kann angenommen werden, dass der Kafka-Quotient zu Gunsten der Albumine verschoben ist. Riechert und Weber haben eine Aufstellung der von verschiedenen Untersuchern durch L-E ermittelten Eiweiss-Quotienten gegeben und kommen zu einem Mittelwert, der zwischen 0,8 und 0,85, also bedeutend höher als der Durchschnittswert von Kafka liegt.
H. Bauer zweifelt an der Berechtigung solcher Berechnungen, da vorläufig keine eindeutige Bestimmung für den Proteingehalt der V-Fraktion bekannt ist und die Zugehörigkeit der V-Fraktion-Proteine zu den Albuminen nicht als sicher vorausgesetzt werden kann. H. Bauer sieht daher keinen Grund für die Annahme, dass der elektrophoretisch bestimmte Quotient "richtiger"(Wallenius) sei als der alte Kafka-Wert.

Wie R. M. Schmidt, Knittel und anderen Autoren richtig hervorheben, ist ein unmittelbarer Vergleich der Kafka-Relationen mit den elektrophoretisch festgestellten Werten grundsätzlich nicht möglich, da die Untersuchungsmethoden auf verschiedenen

Eigenschaften der Moleküle beruhen (Eiweissfällung bei Kafka und gleichbleibende Ionisierung bei der L-E). Im gleichen Sinne äussert sich auch Delank, der bei einem Albuminüberwiegen nach Kafka im L-Ph oft nur eine relative Fluktuation, also eine "einseitig inversive Regulierung des Albumin-Globulingehaltes" fand.
Allgemein kann jetzt gesagt werden, dass im Kafka-Quotienten eine α-Globulin-Vermehrung nicht zum Ausdruck kommt, dass aber eine β-Globulin-Erhöhung bei gleichzeitiger Verminderung der α-Fraktion im L-Ph auch im Kafka-Quotienten erscheint.

Kolloid-Reaktionen und Liquor-Pherogramm.

Auch die Eigenart der Kolloid-Reaktionen erlaubt nur begrenzte Vergleichsmöglichkeiten mit der Proteinwanderung in der L-E.
K. F. Scheid und Mitarbeiter haben den Vorgang der Kolloid-Reaktionen dahingehend definiert, dass sie auf der Reaktion der ionischen Gruppen des (hydrophoben) Kolloids mit den entsprechenden Eiweisskörpern beruhen. Allen Kolloid-Reaktionen ist gemeinsam die Fällung der Kolloid-Eiweiss-Aggregate am isoelektrischen Punkt des untersuchten Eiweisskörpers, Sensibilisierung des Komplexes bei niederer Proteinfraktion in der Nähe des iso-elektrischen Punktes und Stabilität der Aggregate entfernt vom iso-elektrischen Punkt.
Für die Goldsol-Reaktion hat schon Duensing (1940) die Globuline als auslösend beschrieben. Scheid, Scheid und Schneit stellten später die hervorragende Rolle der β Globuline für die kolloidale Fällung fest.
Nach Auswertung von 1225 L-Ph hat Habeck unter Einbeziehung der Gesamt-Eiweisswerte einen "kritischen, absoluten β-Globulin-Wert" ermittelt, der für den Fällungstyp Violett bei 3,3 mg % liegt. Im Übrigen ergaben sich aus seiner Untersuchung wenig bezeichnende Hinweise

für Beziehungen zwischen der Höhe der γ-Globulin-Werte und der Fällungsintensität der Goldsolreaktion. Eigene Beobachtungen in dieser Richtung liegen nicht vor.

Von der Mastix-Reaktion lässt sich mit Bezug auf das L-Ph Ähnliches sagen wie von der Goldsol-Reaktion. Scheid und Scheid beschrieben bei der Mastix-Reaktion eine starke Flockung für das γ-Globulin und keine Fällung bei Albumin. Das β-Globulin fällt nur in einem mittleren Konzentrationsbereich. Bei Mischung der drei Eiweisskörper hemmt das Albumin in allen Konzentrationen fast gleichmässig die Fällung von β und γ-Globulin und das β-Globulin hindert die Fällung des γ-Globulin bei höheren und fördert sie bei niederen Konzentrationen.

Diese Befunde wurden von Delank nach Auswertung der Liquor-Papierelektrophorese bestätigt. Auch er fand bei isolierten γ-Globulin-Vermehrungen regelmässig starke Linkskurven in der Normo-Mastix-Reaktion und bei vermehrter β-Globulinfraktion eine weniger auffällige Kolloid-Reaktion, wies aber darauf hin, dass bei mittleren γ-Globulin-Werten die Fällungskurven sehr verschieden ausfallen können.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass grundsätzlich die klinische und diagnostische Bedeutung der Kolloid-Reaktion durch die Auswertung der L-E nicht gemindert werden kann. In einzelnen Fällen lassen sich aber nach Abwägen der patho-physiologischen Vorgänge aus der vergleichenden Beurteilung auch diagnostisch bedeutsame Schlüsse ziehen.

Liquor- und Serum-Pherogramm (Blut-Liquorschranke).

Auf die Differenzen der Grund-Konstellationen von normalen Liquor- und Serum-Pherogrammen wurde bereits hingewiesen, doch ist pathogenetisch damit nichts ausgesagt.

Aus den Relationen der Kafka-Werte war die Eiweiss-

anreicherung des Liquors bei entzündlichen, allergischen oder toxischen Verlaufsformen zentralnervöser Erkrankungen bekannt und wurde auf Störungen der Membranfunktion an der Blut-Liquorschranke zurückgeführt. Bei erhöhter Permeabilität - nahmen Scheid und Scheid an - wandern unter Ausnutzung des onkotischen Druckes zunächst die kleindispersiven Albumine und dann auch die grobdispersen Globuline vom Blutserum in die Liquor-Räume ein. Scheid und Mitarbeiter erklärten damit die Herkunft der Liquorproteine als Folge einer reinen Transsudation.

Darüber hinaus hatten schon Kabat und Mitarbeiter bei einer anderen Krankheitsgruppe (Leber-Cirrhose) eine im Serum und Liquor parallel laufende Erhöhung der γ-Globuline elektrophoretisch nachgewiesen. Später wurden ähnliche Befunde bei Cirrhosen und Nephrosen von Antonini, Wallenius, Schaltenbrandt und Steger erhoben. Steger sah in solchen Eiweiss-Transsudationen in das Liquorsystem ein partielles Symptom bei einer allgemeinen Schrankenfunktionsstörung (hepato-renales Syndrom), das elektrophoretisch nachweisbar war.
Der gleiche Autor beobachtete ausserdem im sogen. "Stopliquor" ein Pherogramm, dessen konstant wiederkehrende Konstellation eine verblüffende Ähnlichkeit mit der Grundkonstellation des normalen Serum-Pherogrammes hatte.

Mummenthaler und Märki beschreiben in diesem Zusammenhang einen Fall von Myelom, der keine direkte Beziehung zum Liquorsystem hatte, bei dem aber Para-protein gleichzeitig im Liquor und im Serum erschien. In einem anderen Fall von Nephrose konnten die gleichen Verff. in Längsschnitt-Untersuchungen elektrophoretisch darstellen wie sich parallel zum Serum auch im Liquor die für das akute Stadium typische α_2 und β-Globulinerhöhung im Verlauf der Heilung zurückbildete.
Diesen letzten Erkrankungen lagen weder primär zentralnervöse noch "entzündliche" Vorgänge zu Grunde, die eine Schädigung der Membranfunktion wahrscheinlich machten. Es

wird daher vermutet, dass solche elektrophoretischen Verschiebungen der Ausdruck von Schrankenstörungen sein können, die durch latente Allgemeinerkrankungen ausgelöst wurden.
Diese Möglichkeit einbeziehend fiel bei der Durchsicht unseres Materials das L-Ph eines neurologisch, psychiatrisch und intern befundlosen Patienten (Gutachten) auf, das einen isolierten β-Globulingipfel von 20,70 rel % aufwies. Die wiederholte Kontrolle der Serum-Elektrophorese gab aber in diesem Fall keinen Aufschluss für eine Diffusion. Kolloidkurven, Nonne, Zellzahl und Blutbild waren normal. Nur die Westergreen-Senkung war mit 11/28 leicht erhöht und das Gesamt-Eiweiss nach Kafka bei normalem Quotienten auf 0,5 vermindert. Diese dürftigen Symptome weisen vielleicht auf eine Blut-Liquor-Korrelation hin, die weder klinisch noch im Serum-Pherogramm manifest wird.
Solchen innigen Zusammenhängen der Proteine zwischen Serum und Liquor stehen aber auch "liquor-spezifische" Befunde gegenüber, wie sie Steger mit seiner Untersuchung über die Vor-Fraktion nachweisen konnte. Die lumbal-ventrikelwärts ansteigende Prae-Albuminfraktion legt den Schluss nahe, dass ein Teil der Liquor-Proteine aus dem Plexus choroideus oder - wie Schönberg vermutet - arachnoidal sezerniert wird. Dieser Annahme steht allerdings auch eine Untersuchung von Suwa und Mitarbeitern entgegen, die normale L-Ph auch in Teilen des Liquor-Systems fanden, die vom Plexus choroideus abgetrennt waren. Die Lokalisation der Protein-Produktion im Plexus wird von ihnen in dem Sinne eingeengt, dass sie auch andere Teile der Liquor-Räume als Probuktionsherde vermuten.
Wesselmann und Ewerbeck verglichen Serum- und Liquor-Pherogramme bei tuberkulöser Meningitis und fanden, dass das Liquor-Eiweiss nicht nur in einer für akute Entzündungen typischen Serum Konstellation auftritt, sondern im Liquor der Eiweissbefund überhaupt wesentlich deutlicher ist als im Serum. Sie schlossen deshalb auf eine selektive Funktion

des Plexus choroideus, da die Eiweisserhöhung im Liquor nicht allein die Folge von Transsudationsvorgängen sein könne.

Auch die Untersuchungen von H. Bauer über die proteingebundenen Lipide im Serum und im Liquor ergeben deutliche Unterschiede bei der elektrophoretischen Wanderung. Im Gegensatz zum Serum wandern im normalen Liquor keine Lipide mit den Proteinfraktionen, werden aber bei massiven Organ-neurologischen Leiden ohne obligate Eiweissvermehrung an der β-Bande sichtbar.

Noch genaueren Einblick in die Pathogenese der Liquor-Proteine gibt eine Untersuchung von Frick und L. Scheid-Seydel, die nachweisen konnten, dass mit J^{131} markierte Albumine im normalen und pathologischen Liquor ausschliesslich dem Serum entstammen. Auch die γ-Anteile der Liquor-Globuline konnten auf diese Weise unterschieden werden. Bei "nicht-entzündlichen" Erkrankungen des ZNS zeigte sich, dass alle γ-Globuline dem Serum entstammen, während für "entzündliche" Erkrankungen nur 5 - 10 % der γ-Globuline als "Serumanteil" und alle übrigen als "Liquoranteil" identifiziert wurden. Aus diesen Untersuchungsergebnissen ist die ausserordentlich starke Aktivierung der liquoreigenen Produktionsstätten bei entzündlichen Erkrankungen deutlich geworden, wobei von den Verff. die liquoreigene Produktion der γ-Globuline als immun-biologischer Vorgang begriffen wird. Eine immun-biologische Differenzierung zwischen den γ-Globulinen des Liquors und des Serums war allerdings nicht möglich. Als Bildungsstätten der γ-Globuline werden die Hirnhäute und das mesenchymale Gewebe vermutet.

Über die Membranfunktion an der Blut-Liquorschranke lassen sich aus der Beobachtung über das apico-caudale Ansteigen der Albumine im L-Ph, aus der serumgleichen Konstellation

der Liquor-Proteine im Stop-Liquor und bei verschiedenartigen Erkrankungen und aus der Mitteilung von Frick und Scheid-Seydel über die Herkunft der Albumine und der β-Globuline entscheidende Erwägungen in pathogenetischer Hinsicht anstellen:

1) Die feindispersiven Albumine neigen zu schnellerem Durchtritt in die Liquor-Räume und entstammen ausschliesslich dem Serum.
2) Die grobdispersen Globuline treten bei gestörter Membranfunktion langsamer aus dem Serum über als die Albumine. Die β-Globuline sind teilweise serumfremd.
3) Die Blut-Liquorschranke kann partiell als immunbiologischer Faktor aufgefasst werden, der durch das Eiweissgefälle Serum-Liquor begünstigt wird.

Das pathologische Liquor-Pherogramm.

Zur speziellen klinischen Auswertung der Elektrophorese von lumbal entnommenen Liquor cerebrospinalis bieten sich zwei Grundformen vom Pherogramm aus an:

1) Das serumähnliche L-Ph (ohne Rücksicht darauf, ob es sich tatsächlich um serogene Proteine im Liquor handelt).
2) Das L-Ph mit erhöhten Gipfeln einzelner Fraktionen.

Das serumähnliche Liquor-Pherogramm.

H. Bauer beschreibt 1953 einen von ihm als "Mischpherogramm bezeichneten Konstellations-Typ "M", der eine weitgehende Ähnlichkeit mit der Grundkonstellation des normalen Serum-Pherogrammes aufweist. Dieser Typ ist gekennzeichnet durch:

niedrige oder fehlende Vorfraktion,
eine schlecht trennbare oder fehlende γ-Fraktion,
deutliches Hervortreten der α-Fraktionen,
eine Erhöhung des Liquor-Gesamteiweiss.

Diese Eigenschaften werden von H. Bauer als Einbruch von Serum-Eiweiss in die Liquor-Räume gedeutet und fast immer bei entzündlichen Prozessen mit meningealer Beteiligung (auch Meningitis Tbc.), ausgedehnten Gefässmissbildungen und besonders bei Tumoren im L-Ph gefunden. Den gleichen serumähnlichen Charakter stellte Steger für das elektrophoretische Bild der Polyneuritis Guillain-Barré fest, wies aber darauf hin, dass das S e r u m - Pherogramm in abklingenden Fällen gleichzeitig normal sein kann. Delank und Mitarbeiter fanden "Mischpherogramme" bei 7 Hirntumoren und Rückenmarksgeschwülsten und bei zwei spinal lokalisierten, entzündlichen Erkrankungen. Parallele Veränderungen im Serum-Eiweissbild bestanden nicht regelmässig, doch wird als Ursache der Serumähnlichkeit auch von ihnen eine entzündliche oder tumoröse Membranschädigung angenommen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Roboz und Mitarbeitern berichtet.

Ein L-Ph mit deutlichem Serumcharakter wird durch v. Oldershausen und Mitarbeitern für das praeparalytische Stadium der Poliomyelitis anterior aktua beschrieben (1953). Nach 63 vergleichenden Serum-Liquor-Elektrophoresen bei tuberkulöser Memingitis wird von den gleichen Autoren eine serumverwandte Albumin- und α-Globulin-Erhöhung bei gleichzeitiger Minderung der β-Globuline und Verschwinden der V- und γ-Fraktion festgestellt. Die Serum- und Liquorbefunde entsprachen dem klinischen Verlauf, während sich eindeutige Korrelationen zwischen dem L-Ph und anderen Liquorveränderungen (Zellzahl, Zucker, NaCl-Werte u.a.)[1) 2)] nicht mit Sicherheit erkennen liessen.

C. Schmidt und Matiar sehen als Ursache für die Serumähnlichkeit vieler L-Ph die (bereits erwähnte) molekulare Dif-

---

1) Bellini und Biagini fanden bei gleicher Fragestellung keine parallelen Veränderungen im Serum, aber in der 1. Krankheitswoche ebenfalls eine Albuminvermehrung auf Kosten der α-Globuline.

2) Vgl. unter: Pherographische Längsschnitt-Untersuchungen.

ferenz von Albumin (Teilchengewicht 70 000) und Globulin (Glob.) (Teilchengewicht 150 000) und erklären das Phänomen als einen "selektiven Filtrationseffekt", der schon bei leichten Störungen der Membranfunktion, bei banalen Entzündungen, aber auch bei serösen oder hyperergisch-allergischen Entzündungen, bei toxischer Schädigung, Venenstauung oder sonstigen Störungen der Strombahn erfolgt.

Matiar und C. Schmidt differenzieren in Erweiterung des Stegerschen "Mischpherogrammes" drei Konstellations-Bilder für verschiedene Stadien der Entzündung:

Akute Entzündung	---	"Serumliquor" mit evtl. Albuminerhöhung.
Subacut-chronische Entzündung	---	Mischpherogramm mit α_1-Glob.-Erhöhung und leichter γ-Glob.-Zunahme.
Chronische Entzündung	---	Starke γ-Glob.-Erhöhung, häufig Albuminverminderung.

Zu im Prinzip ähnlichen Formulierungen kommen auch Vymazal und Hanzal, die für entzündliche Erkrankungen des ZNS im L-Ph einen "Serumtyp" (Serumkonstellation oder γ-Glob.-Erhöhung oder Umkehrung der α_1 und α_2-Globuline und Albuminverminderung) und einen "Liquortyp" unterscheiden, der mit einer leichten β-Glob.-Erhöhung und einem stärkeren γ-Glob.-Anstieg einhergeht.

Die oft variierenden (und leicht verwirrenden) Angaben über die Kombination und die Höhen der Glob.-Verschiebungen sind aus der Verschiedenartigkeit der Krankheitsbilder (die meistens nur summarisch verzeichnet sind) und den unterschiedlichen Stadien ihrer elektrophoretischen Erfassung zur erklären. Diese Unterschiede lassen sich an drei eigenen Beobachtungen eindrucksvoll demonstrieren:

Ktr. Nr.		135		143		50	
Diagnose		Staphylok. Meningitis (3. Woche)		Akute Leuc-encephalitis (5. Woche)		Asept. lymphoc. Meningitis (3. Monat)	
Phero-gramm: (S-Serum L-Liquor)	Frakt.	S	L	S	L	S	L
	V	---	---	---	---	---	+[1]
	Alb.	46,38	66,38	48,53	53,06	58,89	47,58
	α_1	7,92	6,0	7,49	5,36	9,92	7,88
	α_2	12,80	6,24	10,02	6,67	8,16	6,79
	β	14,14	10,60	18,15	19,86	9,79	8,85
	τ	---	---	---	---	---	9,45
	γ	19,08	10,78	18,87	24,61	13,30	19,74
Kafka-relationen:	Ges. Eiw.	2,2		1,1		1,1	
	Glob.	0,4		0,5		0,2	
	Alb.	1,8		0,6		0,9	
	Quot.	0,22		0,83		0,22	
Nonne:		+		neg.		Spur	
Zellzahl:		1748/3		7/3		4/3	
Mastix-Reaktion							
B K S		58/98		24/50		3/7	
Blutbild:		11-32 000 Leucoceyten		15 500 Leucoc.		o.B.	

1) Die Vorfraktion wurde kolorimetrisch nicht bestimmt, ist aber graphisch dargestellt.

Zur klinischen Beurteilung dieser drei Fälle ist zu bemerken:
Im Fall 135, einer purulenten Meningitis, kommt in der 3. Woche die Albumin-Erhöhung im Liquor verglichen mit dem Serum deutlich zum Ausdruck. Die α-Glob.-Fraktionen sind "verstrichen", die γ-Glob. aber schon leicht vermehrt. V-Fraktion und τ-Glob. fehlen wie im Serum-Pherogramm. Im Serum dagegen besteht eine stärkere Erhöhung der γ-Glob. und die Senkung des Albumin-Spiegels nach dem Durchtritt der Albumine in die Liquor-Räume ist offensichtlich.
Das Gesamt-Eiweiss ist angestiegen und an der Mastix-Kurve wird auch der Anstieg der γ-Glob. deutlich. Der Kafka-Quotient ist zu stark zu Gunsten der Albumine verschoben. Zellzahl und BKS entsprechen ebenso wie die Leucocytose im Blutbild dem akuten Bild. Alles spricht für eine entzündlich verursachte Schrankenstörung.

Der Fall 143 spiegelt bereits eine stärkere Abwehr-Reaktion im L-Ph. Die Serumkonstellation ist zwar noch im L-Ph erhalten, die Albumindifferenz aber schon geringer. Die α-Fraktionen sind prägnanter geschieden und leicht erhöht. Die γ-Glbo. als Träger von Immunisationstendenzen sind stark vermehrt im Vergleich zu den β-Glob., die aber in ihrer relativen Höhe noch die Serum-Konstellation anzeigen.
Die Kafka-Relationen sind leicht zu Gunsten der Globuline verschoben, was hier im Wesentlichen aus das Überwiegen der γ-Glob.-Fraktion hindeutet und damit auch den starken Linksausfall der Mastixkurve erklärt.
In diesem Stadium der Erkrankung begegnen sich zwei pathophysiologische Abläufe, die an der Protein-Dissoziation klar werden: Die zunächst rein passive Schrankenstörung mit dem "automatischen" Einbruch der Albumine und der serumähnlichen Umwandlung der Liquorfranktionen kreuzt sich mit der Aktivierung der Abwehr, die durch die Vermehrung der γ-Glob. und vermutlich auch durch ein stärkeres Hervor-

treten der α -Fraktionen (die in dieser Zwischenphase eine noch nicht näher definierte Rolle zu übernehmen scheinen) angezeigt wird.
Im Fall 50 ist die Wiederherstellung der Stabilität an der Blut-Liquorschranke an der Darstellung der V- und τ -Fraktionen zu erkennen, aber die γ -Glob.-Erhöhung hält noch an, da die immuno-biologischen Reaktionen noch nicht abgeschlossen sind. Das Albumin im Liquor ist vermutlich ebenfalls wieder auf seinen Ausgangswert zurückgekehrt und nicht mehr erhöht. Das Serum-Pherogramm selbst ist unauffällig geworden.
Auch die übrigen Befunde in Blut und Liquor geben keine Besonderheiten, nur die Mastix-Reaktion ist der γ -Glob.-Erhöhung entsprechend nach links gefällt.

Das γ -Globulin-betonte Liquor-Pherogramm.

In den L-Ph mit betonten Gipfeln der Globuline fallen besonders signifikant die γ -Glob.-Fraktionserhöhungen auf. Unter den nicht-entzündlichen ZNS-Erkrankungen lässt sich dieses Symptom vorwiegend zwei Krankheitsbildern zuordnen: der Multiplen Sklerose und der Neuro-Lues.

Nachdem Kabat und Mitarbeiter schon 1948 auf eine nicht übersehbare γ -Glob.-Vermehrung bei der Multiplen Sklerose hingewiesen hatten, haben Yahr, Goldensohn und Kabat mit der immun-chemischen Methode und Ziegler und Mitarbeiter mit der Zinkfällungsmethode nach Roboz diese Befunde erneut bestätigt. Schwankend sind dagegen die Angaben über die Höhe der β -Glob.-Vermehrung und über die Mitbeteiligung anderer Fraktionen in der L-E. Delank und van Sande und Mitarbeiter betonen einen gleichzeitigen β -Glob.-Anstieg und Steger berichtet von häufigen γ-Glob.-Nachschwankungen, die wir allerdings auch bei anderen L-Ph fanden. Smith und Mitarbeiter registrieren ausser der γ -Glob.-Vermehrung einen auffallenden Albumingipfel für die aktive Multiple Sklerose (MS) und schlossen daraus

- etwas fragewürdig - auf einen vermehrten "Zellsubstanz-Abbau".

In vergleichenden Serum-Pherogrammen fand Steger auch im Serum einen leichten γ-Glob.-Anstieg, den Volk und Mitarbeiter in 85 % (bei 23 Fällen) gleichfalls nachwiesen. Sie fanden im Serum ausserdem eine Albuminverminderung (vgl. Smith) und eine Erhöhung der α_2 und β-Fraktionen. Die gleichzeitige Serum-Elektrophorese scheint daher zur Herausarbeitung eines "Profiles" der MS ebenso erforderlich, wie ausgedehntere Kontrollen der Pherogramme im Krankheits v e r l a u f .

Sehr ähnlich liegen die Fraktionswerte im L-Ph bei der Neuro-Lues. Der γ-Glob.-Anstieg ist meistens noch höher als bei der MS und bewirkt die bekannte Linkszacke der Mastixkurve.

Esser berichtet in diesem Zusammenhang, dass amerikanische Autoren[1] im elektrischen Feld einen rein dargestellten syphilitischen Antikörper zwischen der β- und der γ-Fraktion isoliert haben und vermutet, dass es sich um einen Antikörper im Liquor handelt, der ähnlich auch bei der MS vorstellbar wäre.

Vymazal errechnete die γ-Glob.-Vermehrung im Liquor in Relation zum Serum und fand Erhöhungen bis 37 %. Eine gleichzeitige Vermehrung der γ-Glob. im Serum wird sonst nicht vermerkt, doch konstatierten Mummenthaler und Märki neben der γ-Glob.-Zunahme im Liquor auch eine Albuminabnahme und wiesen dabei auf das inversive Verhalten der Liquor-Proteine im L-Ph hin.

Sehr stark ausgebildete, reine γ-Glob.-Gipfel wurden von H. Bauer ferner bei der Pan-Encephalitis und dem Hirnabszess beschrieben. Es dürfte sich dabei um die Restitutions-Phase der Erkrankungen handeln, denn Bauer weist selbst darauf hin, dass die γ-Glob.-Zunahme noch häufiger in Verbindung mit "Mischpherogrammen" auftritt.

---

1) Nach Steger: Davis, Moore, Kabat und Hanis. Ausserdem liegen Mitteilungen darüber von Putmann, Cooper und Neurath vor.

Lafon, Mounier und Mienvielle verweisen in gleichem Zusammenhang auf die prompte Reaktion der γ-Glob. nach Anwendung therapeutisch wirksamer Medikamente und sehen auch darin eine Verbindung zur Immunität.
Nach zahlreichen Parallel-Untersuchungen von Serum und Liquor bei verschiedenen Erkrankungen haben Schinko und Tschabitscher einen γ-Glob.-Quotienten errechnet und stellen danach eine Reihe auf:

Degenerative Erkrankungen

Encephalitis cerebri und frontalis

Vorwiegend viral oder bakteriell entzündliche Erkrankungen des ZNS

Multiple Sklerose

Neuro-Lues

Subakute sklerosierende Leucencephalitis v. Bongart

Pan-Encephalitis Pette-Döring

Wenn diese Anordnung auch etwas gewaltsam erscheint, so lässt sich doch daraus für die weitere Profilierung der nicht-entzündlichen Erkrankungen eine gewisse "Mittelstellung" entnehmen, die mit den Angaben vieler Autoren übereinstimmt.

Eigene Beobachtungen über erhöhte γ-Glob.-Gipfel.

Die Überprüfung der zur Verfügung stehenden L-Ph auf prominente γ-Glob.-Gipfel bestätigt die bisherigen Befunde in drei Fällen von gesicherter MS (Tabelle S. 31). In allen drei Fällen ist die Normal-Konstellation des L-Ph durch die sich deutlich abhebende Erhöhung der γ-Glob.-Fraktion gestört. Auffallend ist, dass bei der Elution in keinem der Pherogramme ein τ-Wert abgelesen werden konnte. Auch bei der graphischen Darstellung ist eine β-Schleppe nicht zu sehen. Es liegt hier vermutlich eine so starke Überlagerung durch die Nachbarfraktionen vor, dass die Zwischenfraktion darin "untergegangen" ist.

Ktr.Nr.		131	48	42
L-Ph:	V-Frakt.	2,30	++[1]	2,69
	Albumin	64,47	47,58	47,33
	Glob. α_1	3,58	1,72	4,91
	α_2	3,58	1,44	6,93
	β	11,00	11,27	17,89
	τ	??	??	??
	γ	15,10	28,02	20,05
Kafka-Werte:	Ges. Eiw.	0,9	1,2	2,69
	Glob.	0,3	0,6	0,3
	Alb.	0,6	0,6	0,7
	Quot.	0,50	1,0	0,42
Nonne:		(+)	+	(+)
Zell-zahl:		25/3	19/3	6/3
BKS:		16/33	14/11	2/5
Mastix-Reakt.				

1) nicht eluiert, aber graphisch dargestellt.

Im Fall 42, einer incipienten MS, imponiert eine stärkere β-Glob.-Zunahme, die in den älteren Fällen 131 und 48 nicht in Erscheinung tritt. Für die ungewöhnliche Reduzierung der α-Fraktionen im Fall 48 kann zunächst noch keine Erklärung gefunden werden. Die Kafka-Relationen geben in den Fällen 131 und 48 die pherographische Verteilung der Proteine infolge der relativ niedrigen α-Werte annähernd wieder. Dagegen müsste im Fall 42 der Globulin-

Anteil höher sein. Die Mastix-Kurven spiegeln die γ-Glob.-Werte eindeutig.

Die Übersicht über vier Fälle von Neuro-Lues lässt in drei WaR-seropositiven Fällen erhebliche γ-Glob.-Zunahmen (in einem Fall bis 49,40 rel %) erkennen. Die β-Glob.-Fraktion ist einmal erhöht (23,13 rel%) und einmal sehr niedrig (4,30 rel %), im dritten Fall normal. Die Albuminwerte halten sich alle in der Norm, während in allen Fällen das Gesamt-Eiweiss vermehrt und der Kafka-Quotient zu Gunsten der Globuline verschoben ist.
Bei einem vierten Fall, einer seronegativen Tabes, fiel nur eine Albuminzunahme auf 74,0 rel %, sonst aber keine Abweichung von der Normal-Konstellation auf. Hierbei ist eine starke Linksfällung der Mastix-Reaktion, eine Vermehrung des Gesamt-Eiweiss auf 4,1 und des Quotienten auf 0,51 bei einem γ-Glob.-Wert von 7,52 rel % nicht zu deuten.

Eine bezeichnende Prominenz des γ-Glob.-Wertes (18,60 rel %) bei sonst ausgeglichenem L-Ph wurde bei einem Fall von Tuberkulom gefunden, das sich links-parietal und temporal rasenförmig ausbreitete, wie die Probetrepanation ergab. Die Eiweiss-Relationen nach Kafka zeigten eine leichte Vermehrung des Gesamt-Eiweiss an, die Zellzahl war auf 48/3 erhöht, Nonne (+) und die Kolloid-Kurven gaben den typischen Ausfall. Diagnostisch kann zwar aus dieser Konstellation wenig entnommen werden, doch gibt der isolierte γ-Glob.-Gipfel einen Hinweis auf seine Pathogenese, die in diesem Fall als "liquorspezifisch" anzunehmen wäre und auf eine zentral gelegene Produktionsstätte der γ-Globuline hinweist, nach den Mitteilungen von Frick und Scheid-Seydel aber serogenetisch vermutet werden müsste!

Das β-Globulin-betonte Liquor-Pherogramm.

Beherrschende β-Glob.-Gipfel werden in der Literatur von vielen Untersuchern bei verschiedenen Erkrankungen des ZNS nur gelegentlich gefunden.
Esser und Heinzler fiel auf, dass mit einer β-Glob.-Vermehrung ein Hydrocephalus internus einherging. Sie glaubten, dass es sich dabei um einen organspezifischen Anteil des Hirneiweisses handele und die Vermehrung durch eine Anreicherung der Lipoidträger verursacht sei.

Bauer fand vorzugsweise, aber nicht regelmässig eine β-Glob.-Zunahme bei Epilepsien, postkontusionellen Syndromen, Cerebralsklerose und hirnatrophischen Prozessen. Die "Beta-Typen" traten meistens ohne sonstige pathologische Befunde im Liquor (einschliesslich der Kolloid-Reaktionen) auf. Entzündliche Erkrankungen des ZNS fanden sich kaum unter den "Beta-Typen".
Auch Steger beschreibt elektive β-Glob.-Vermehrungen bei völlig normalen Kriterien der übrigen Liquorbefunde. Er erwähnt Hirntumoren und Lipoidose.
Auf bemerkenswerte Parallelen zwischen β-Glob.-Anstiegen und pathologischen EEG-Befunden weist Delank hin, findet aber keine ähnlichen Beziehungen zu pneumo-encephalographischen Befunden wie Esser und Heinzler in ihren Untersuchungen über den Hydrocephalus internus. Die oft zitierte Hypothese, dass eine β-Glob.-Vermehrung mit einem "Hirnsubstanz-Abbau" zusammenhänge, wird daher angezweifelt. Aber Delank hält ebenfalls die "cerebrale Genese bestimmter, unter der β-Glob.-Fraktion wandernder Eiweisskörper" für möglich, da die β-Glob.-Symptome fast immer ohne Korrelation zum Serum - Eiweiss ablaufen.

Interessante Einzelbefunde über ein β-Glob.-Ansteigen teilen de Risio und Mitarbeiter mit: In zwei Fällen von degenerativer Chorea, bei verschiedenen Fällen von Hirnatrophie und Epilepsie und während des Insulinschocks trat eine Zunahme der β-Glob.-Werte auf.

C. Schmidt und Matiar unterstreichen nocheinmal, dass eine β-Glob.-Vermehrung, überhaupt eine Erhöhung der Globulin-Mittelgruppe, keine Kolloidkurven ausfällen, geben aber keine bezeichnende Zuordnung zu Krankheitsgruppen an.

Auch Mummenthaler und Märki fanden keine signifikante β-Glob.-Erhöhung, berichten jedoch, dass R. M. Schmidt einen "Beta-Typus" bei cerebralen Durchblutungsstörungen und bei Epilepsie erwähnt.

Eigene Beobachtungen über erhöhte β-Globulin-Gipfel.

Die vorliegenden 47 L-Ph von Patienten mit Anfallsleiden verschiedener Genese zeigen in 13 Fällen isolierte β-Glob.-Anstiege mit einem Höchstwert von 29,32 rel %, während sich die anderen Erhöhungen zwischen 18 und 24 rel % bewegen. Die Kolloidkurven sind erwartungsgemäss ohne pathologische Fällungen. Die EEG-Befunde weisen bei den pathologischen Pherogrammen ausnahmslos krampfstrom-verdächtige Spannungsabläufe auf. Nur in einem Fall wird neben Krampfstrompotentialen im EEG auch eine Mikroventrikulie im Pneumo-encephalogramm dargestellt; sonst ergeben sich in dieser Richtung - wie bei Delank und bei Esser und Heinzler - keine eindeutigen Beziehungen. In allen Fällen liegen die Gesamt-Eiweisswerte nach Kafka unter der Norm, wobei weder nach Kafka noch pherographisch eine beosondere Albuminverminderung erkennbar wird.
Unter 10 hirnatrophischen oder cerebralsklerotischen Prozessen finden sich 4 mit einer β-Glob.-Vermehrung, von denen drei keine pathologischen EEG-Befunde, aber pneumo-encephalographisch fassbare Veränderungen aufweisen. (Im 4. Fall wurde diese Untersuchung nicht durchgeführt.) Die Gesamt-Eiweisswerte nach Kafka variieren in kleinen Breiten, lassen aber ebensowenig wie die Albuminwerte im Pherogramm auf eine nennenswerte Eiweissverschiebung schliessen.

Eine deutliche Erhöhung der β-Glob.-Fraktion liegt ausserdem im akuten Schub einer Schizophrenie und - weniger markant - bei einer Schizophrenie mit Defektzustand, sowie

in zwei Fällen von Imbecilität vor.
In sieben L-Ph bei postkontusionellem Syndrom lassen sich nur einmal pathologische Verschiebungen erkennen. In diesem Fall, bei dem zusätzlich eine alte Wirbelfraktur festgestellt wurde, ist der β-Glob.-Wert leicht erhöht, die α_1- und α_2-Fraktionen treten deutlich hervor und sind gering erhöht, die V-Fraktion und die γ-Absetzung fehlen und der γ-Glob.-Gipfel ist regelrecht. Nach Kafka sind die Relationen unverdächtig, aber die Zellzahl ist mit 14/3 etwas erhöht. Auffallend sind auch mittelstarke Linksausfällungen der Kolloidkurven. Die Nonne-Reaktion ist in Spuren positiv. Die pherographische, etwa dem "Mischpherogramm" vergleichbare Konstellation spricht recht deutlich für ein subakut - chronisches, entzündliches Geschehen, das klinisch latent zu sein scheint. Es handelt sich nämlich bei diesem Patienten um eine Begutachtung nach einem länger zurückliegenden Unfall mit einer dubiösen Schädelfraktur und einer Commotio cerebri, die nach rein subjektiven Angaben noch stärkere vegetative Dysregulationen auslösen sollte. Ausser den Veränderungen im L-Ph bestehen keine zwingenden Symtome, die auf zurückliegende oder noch bestehende meningeale Reizerscheinungen schliessen lassen. Nur im Pneumo-encephalogramm gibt eine Ventrikelverplumpung einen vagen Hinweis auf das erlittene Trauma. Dieser Befund und die an sich wenig aussagenden Liquor-Reaktionen (einschliesslich der Zellzahl) machen erst im Zusammenhang mit dem L-Ph einen traumatisch-encephalitischen Prozess im chronisch-subakuten Stadium als Unfallfolge wahrscheinlich, der ohne den pherographischen Befund nicht zu diagnostizieren wäre[1].

---

1) Dieser Fall wurde an dieser Stelle besprochen, obwohl die β-Glob.-Erhöhung nicht von Belang ist. Der Befund erschien aber wesentlich für die pherographische Ausdeutung postkontusioneller Syndrome.

Nach einem Überblick über das vielfältige klinische Bild bei Erhöhungen der β-Fraktionen zeichnet sich in unserem Material eine relative Häufigkeit (28 %) bei den Anfallsleiden und (40 %) bei "hirnatrophischen und cerebralsklerotischen Prozessen" ab. Die von Delank vermuteten Beziehungen von erhöhten β-Glob.-Gipfeln zu pathologischen EEG-Befunden können zwar nicht klar bestätigt werden, da sich in grosser Zahl pathologische Fraktionsverschiebungen anderer Art ebenfalls bei der Auswertung pathologischer EEGs finden lassen. Andererseits finden sich zahlreiche krankhafte EEG-Befunde bei dem gleichen Grundleiden ohne Veränderungen im L-Ph. Aber es besteht kein Zweifel, dass auch in unserem Material eine gewisse Parallelität zwischen β-Glob.-Anstieg und pathologischem EEG besteht, sodass die Erfahrungen von Delank auch nicht widerlegt werden können.
Auffallendes Ansteigen der β-Glob.-Werte bei postkontusionellem Syndrom fanden wir nicht, dagegen bedürfen die beobachteten pherographischen Befundet bei Schizophrenie und Imbecilität noch der Erweiterung.

Die α-Fraktionen im Liquor-Pherogramm.

Von einem sogenannten "Alpha-Typ" (wie H. Bauer) zu sprechen ist schon deshalb schwierig, weil die α-Kette im L-Ph wenig akzentuiert ist. H. Bauer fand bei den verschiedensten Erkrankungen auf "entzündlicher", noch öfter aber bei Störungen auf "nicht-entzündlicher" Basis α-Glob.-Erhöhungen von 19 - 31,6 rel %, darunter bei otogener Meningitis (20,7), Poliomyelitis (22,2), Migräne (21,0), tetanischen Anfällen + Gravidität (31,6) (!), depressivem Kopfschmerzsyndrom (23,7), Epilepsie (12,3) und Meniere (25,0). H. Bauer weist ausserdem auf Berichte von Moore und Mitarbeitern hin, nach denen die -Fraktionen auch im Serum auf Alterungsprozesse und Denaturierungsvorgänge reagieren und erwähnt eine Mitteilung von Wuhrmann, der im Serum α-Globulinämien bei Stress-

Situationen (Seyle) fand[1]. Ob solche Serumalterationen auf den Liquor übertragen werden können, scheint zweifelhaft. Heidrich und Mitarbeiter fanden jedenfalls im L-Ph vor und nach Elektrotherapie bei Schizophrenen - von Ausnahmefällen abgesehen - keine signifikanten Werte im α-Bereich.

Delank führt mehrfach eine α-Glob.- Erhöhung bei einem encephalographisch erweiterten III. Ventrikel an und erwähnt höhere α-Glob.-Werte bei degenerativen Nervenleiden (Chorea Huntington, Syringomyelie u.a.), sowie bei psychiatrischen Erkrankungen (Katatonien, Kontusionspsychosen u.a.). Obwohl sonst nur wenige Mitteilungen über prominente α-Glob.-Gipfel vorliegen, zeigen die Ergebnisse von Delank doch eine ungefähre Richtung an, in der eine klinische Korrelation zu suchen ist.

Bei entzündlichen Prozessen des ZNS wird von verschiedenen Autoren eine relative Prägnanz der α-Fraktionen beschrieben. Knapp findet im Initialstadium meningitischer Erscheinungen eine "deutliche, gut abgesetzte Darstellung" der α_1- und α_2-Fraktionen bei gleichzeitiger Verminderung der γ-Fraktion und geringer Vermehrung der β-Fraktion. Er bezeichnete dieses pherographische Bild als die "leichteste Form" einer serumähnlichen Konstellation[2].

Ähnliche Beobachtungen werden von Mummenthaler und Märki berichtet, während Matiar und C. Schmidt eine α-Glob.-Erhöhung im Übergang vom Stadium einer maximalen Schrankenstörung zur Phase der Restitution (mit β-Glob.-Erhöhung) bei gleichzeitigem Anstieg von α_2-Globulin im Serum beschreiben[2].

---

1) Sehr genaue Nachforschungen von Jantz haben das nicht bestätigen können. Weder bei Psychosen und Erregungszuständen, noch bei körperlicher Belastung wurden nennenswerte -Verschiebungen im Serum nachgewiesen.

2) Vgl. auch auf S.25

Als sicher kann gelten, dass es sich bei diesen Feststellungen nicht um eine "echte" α -Glob.- Erhöhung mit absoluter Vermehrung, sondern vorwiegend um relative, inversive Globulinverschiebungen handelt, an denen alle Fraktionen im Ablauf entzündlicher Prozesse des ZNS beteiligt sind.

Im eigenen Beobachtungsmaterial liess sich überhaupt nur in einem Fall, im Delirium bei einer Pneumonie, eine überzeugende α -Glob.-Erhöhung (auf 15,0 rel %) herausfinden. Die übrigen Eiweisswerte im Liquor waren in diesem Fall nicht verändert.

Etwas häufiger liess sich dagegen eine Vertauschung der α_1 - und α_2-Fraktionen in der Gipfelhöhe bei sehr unterschiedlichen Gesamtkonstellationen der Pherogramme erkennen, ohne dass davon eine Gesetzmässigkeit abzuleiten war.

Einen wichtigen Einblick in die Patho-Chemie der α-Fraktionen gibt H. Bauer mit Untersuchungen über die proteingebundenen Kohlenhydrate. Bei akut verlaufenden, prozesshaften Erkrankungen konnte er ein in der α -Fraktion mitwanderndes Kohlenhydrat identifizieren, das unter normalen Verhältnissen nur im Serum aufscheint. Eine Vermehrung der α -Protein-Fraktion ist damit aber nicht obligatorisch verbunden.

Die Albumine im Liquor-Pherogramm.

Es wurde schon erwähnt, dass die kleinmolekularen Albumine unter Ausnutzung des Protein-Gefälles Serum --- Liquor (7 000 --- 25) schon nach geringen Störungen der Blut-Liquorschranke in die Liquor-Räume übertreten, aber ebensoschnell rediffundieren können. Der Albumingipfel im Liquor wird daher in Relation zum Serum in bezeichnender Weise erhöht oder vermindert, während eine Albuminsteigerung im Serum-Pherogramm nicht beobachtet wird. Das solche Schäden der Capillar-Permeabilität nicht allein "entzündlich" ausgelöst werden, geht schon aus den Eiweiss-Relationen von Kafka hervor. Störungen der Membranfunktion treten auch bei

lokalen Schädigungen (Tumoren, Varicosis) oder Stauungen durch raum-fordernde Prozesse auf. Analog verhalten sich dann die Albumine, nachdem es durch die Untersuchungen von Frick und Scheid-Seydel klar geworden ist, dass die Liquor-Albumine ausschliesslich dem Serum entstammen: sie fluktuieren zwischen Serum und Liquor, da sie ihrem feinen Dispersionsgrad entsprechend an der Spitze der aus dem Serum übertretenden Proteine stehen.
In der Initial-Phase eines pathologischen Geschehens mit Schrankenstörung wird daher zunächst eine Albuminerhöhung im L-Ph in Erscheinung treten. Erst wenn der Weg für die gröberen Proteine (Globuline) des Serum "vorgespurt" ist, pendeln die Albumine wieder zurück und sinken oft unter ihren Ausgangswerte im Liquor ab.
Die sich oft widersprechenden Angaben über das Verhalten der Albumine am Beginn einer Erkrankung erklären sich dadurch, dass in der Klinik der erste Augenblick der Schrankenstörung nur selten erfasst werden kann. Ähnlich wird auch die Neigung der Albumine zum "Pendeln" in den Verlaufsphasen zu verschiedenen Ergebnissen in den L-Ph führen.
Wenn Sarteschi und Mitarbeiter bei der syphilitischen Affektion eine reine γ-Glob.-Vermehrung und Matulay u.a. dazu auch eine Albumin-Verminderung registrieren, dann sind solche Egebnisse nicht vorbehaltslos vergleichbar.
Trotzdem hat sich nach übereinstimmenden Angaben vieler Untersucher eine Art inversiver Regulation zwischen Albumin und γ-Globulinen herausstellen lassen: Bei einer Reihe entzündlicher und nicht entzündlicher Erkrankungen des ZNS entspricht einem Anstieg der γ-Glob. eine Abnahme der Albumine. Mummenthaler und Märki finden dieses charakteristische Verhalten bei der MS und metaluischen Erkrankungen, H. Bauer und Rossi und Mitarbeiter bei der Meningitis tuberkulosa, Steger bei der Lues cerebro-spinalis, der Lipoidose, Hirntumoren und anderen Erkrankungen.
Als "Albumin-Typ" im L-Ph liesse sich in gewissem Sinn die extreme Albuminanreicherung im "Stop-Liquor", der sonst die

schon beschriebene Serum-Konstellation hat, bezeichnen. Ein solcher - unterhalb einer, den Liquor-Raum verschliessenden Sperre abgenommener - Liquor liegt im Fall Ktr. Nr.2 vor. (Vgl. Tab. S. 40)
Dieser Albumingipfel ist sicher irreversibel und kann bei völligem Fehlen immunisationsträchtiger γ^2-Globuline als Endphase eines pathologischen Geschehens gedeutet werden. Da die klinischen Symptome in solchen Fällen das Krankheitsbild ohnehin abklären, wird dem L-Ph auch hier nur eine pathophysiologische Bedeutung zukommen, doch sollte auch dieser Zusammenhang nicht ausser Acht gelassen werden[1].

Ktr. Nr.		2
Diagnose:		Medulloblastom mit Tropfmetastasen (Caudasyndrom)
L-Ph:	V	----
	Alb.	71,58
	α_1	6,26
	α_2	6,28
	τ	----
	γ^2	9,53
	Ges. Eiw.	35,0
Kafka-Relationen:	Glob.	17,0
	Alb.	18,0
	Quot.	0,94
Nonne:		++++
Mastix-Reaktion		

1) Das Pherogramm kann gleichzeitig als Muster für ein "serumähnliches" L-Ph gelten. Der Druchbruch der Serumproteine ist nahezu komplett.

Pherographische Längsschnitt-Untersuchungen.

Die Erfahrungen über das dissoziative Verhalten der Liquor-Proteine im Ablauf klinischer Krankheitsbilder sind vorläufig sehr allgemeiner Art. Systematische Längsschnitt-Untersuchungen sind durch die Notwendigkeit dauernder Liquor-Punktionen in allen Phasen der pathologischen Vorgänge erschwert und erfordern - besonders bei akuten Erkrankungen - einen umfangreichen Laborapparat mit ständiger Breitschaft, wenn ein elektrophoretisches "Profil" herausgestellt werden soll. Dazu kommen die Unsicherheitsfaktoren, die sich aus der Methodik (Pieper) und der physiologischen Streubreite der Fraktionen im Pherogramm ergeben. Aber auch, wenn eine optimale Arbeitsmethode bestünde, wird die Ionenwanderung der Liquor-Proteine im elektrischen Feld nur in Einzelfällen zu differentialdiagnostischen Erwägungen führen. Die überragende Bedeutung der Liquor-Elektrophorese liegt in der Aufdeckung pathogenetischer und pathophysiologischer Vorgänge, aus denen aber auch das klinische Denken resultiert.
Daraus rechtfertigt sich die weitere Präzision in der Frage nach dem Verhalten der Proteinfraktionen im Liquor: Welche Parallelen lassen sich vom einzelnen Krankheitsablauf aus betrachtet im L-Ph finden?
Auf diese Fragestellung wurde schon bei Erwähnung der Multiplen Sklerose, der Neuro-Lues und der Meningitis eingegangen. Steger ist der Polyneuritis Guillain-Barré nachgegangen und v. Oldershausen der Poliomyelitis anterior akuta.
Vergleichbare Längsschnitt-Untersuchungen liegen bei der Meningitis tuberkulosa (M.tbc.) durch Rossi und Schneider und durch v. Oldershausen und Mitarbeiter vor. Die Ergebnisse sind unterschiedlich:
Rossi und Mitarbeiter fanden bei der frischen, unbehandelten M.tbc. eine Albuminverminderung und γ-Glob.-Steigerung bei stark vermehrtem Gesamt-Eiweiss. Diese Konstellation

blieb nach ihren Angaben oft bis zum 2. Krankheitsmonat konstant.
V. Oldershausen und Mitarbeiter beschrieben für das akute, unbehandelte Stadium der M.tbc. eine Albuminvermehrung und eine γ-Glob.-Erhöhung, sowie das Verschwinden von V- und τ-Fraktion. In der 1. bis 4. Woche nach tuberkulostatischer Behandlung ergab sich eine α_1 und γ-Glob.-Vermehrung, Albuminausgleich und leichtes Hervortreten der V-Fraktion. In einem anschliessenden subakuten Stadium nach mehr als einem Monat fanden sie (nach Behandlung) wieder eine leichte Albuminzunahme und eine Herabsetzung der α - und γ-Glob.-Fraktionen bei gleichzeitiger Erhöhung der β-Glob.-Fraktion. Erst in einer letzten chronischen Phase gingen die β- und γ-Globuline wieder eindeutig zurück und die V- und τ-Fraktion normalisierte sich.
Im Gegensatz zu den Angaben von Rossi und Schneider ist in diesem schon pherographisch genauer profilierten Verlauf das Verhalten der liquorspezifischen V- und τ-Fraktion berücksichtigt und die Korrelation der einzelnen Fraktionen zum klinischen Erscheinungsbild sichtbar gemacht.
Einzelne Verlaufsformen von eitriger und exsudativer Meningitis haben Matiar und C. Schmidt mitgeteilt. Sie unterscheiden in einer Zusammenfassung verschiedener Abläufe eine "Linksphase" mit der extremen Serum-Konstellation im Stadium der maximalen Schrankenstörung und eine "Rechtsphase" als Ausdruck der Restitution mit starkem Überwiegen der γ-Globuline. Dazwischen ergeben sich im Krankheitsablauf vielfältig modifizierte Übergänge, doch ausserdem wechselnde Akzente bei verschiedenen Formen der Meningitis. Eine ausgeprägte Linksphase mit einer mittleren Rechtphase beschreiben die Verff. für 6 Fälle von Mtbc. und zwei Fälle von eitriger Meningitis. Weniger betont ist die Linksphase in 6 weiteren M.tbc.-Fällen und 3 Fällen leucocyterer Meningitis. Ein deutliches Überwiegen der Restitution mit abgeschwächter Linksphase und starker Rechtsphase wird für lymphocytere- und Pilzmeninigitide und bei chronisch tuberkulöser Meningitis angegeben.

Weitere Beobachtungsreihen werden das pherographische Liquorbild der Meningitiden vielleicht noch genauer umreissen, sodass auch exakte differential-diagnostische und therapeutische Schlüsse gezogen werden können. Die bisher vorliegenden Ergebnisse lassen solche Möglichkeiten nur begrenzt zu.

Kriterien für die klinische Anwendung der L.-E.

Aus der Praxis der elektrophoretischen Liquoruntersuchungen, auf deren technische Voraussetzungen bereits eingegangen wurde, lassen sich einige Richtlinien für routinemässig durchgeführte Reihenuntersuchungen ableiten, die mit einem angemessenen Aufwand den "Einbau" der Liquor-Elektrophorese in den Rahmen einer Klinik erleichtern können.
Solche Kriterien ergaben sich bei der Bearbeitung der vorliegenden Befunde und sollen - als "Faustregeln" formuliert - helfen, eine korrekte und erfolgreiche Anfertigung und Auswertung von L-Ph in Labor und Klinik zu ermöglichen:

I. Feststellung der Fraktionswerte von normalem Liquor.

Klinische Voraussetzungen:

1. Die Untersuchungsreihe muss mit wenigstens je 20 Versuchspersonen für lumbalen und cisternalen Liquor durchgeführt werden.
2. Einwandfreie Entnahme von a) lumbalen
   b) cisternalem Liquor
   mit genauen Angaben über die Höhe der Entnahmestellen, Datum des Entnahmetages und Notizen über die Versuchsperson.
3. Gleichzeitige Entnahme von Serum zur Parallel-Untersuchung.
4. Die Versuchspersonen sollen "gesund" sein:
   keine organische Leiden (Cirrhosen und Nephrosen!),

keine akute psychiatrische Leiden,
negative pneumo-encephalographische und EEG-Befunde,
keine nachweisbare traumatische Hirnveränderungen,
normales Blutbild, normale BKS, negative WaR,
normales Liquor-Zellbild und regelrechte Liquor-Eiweissbefunde (Kafka-Werte, Kolloid-Reaktionen, Nonne).

Technische Voraussetzungen:

1. Bei allen Versuchen gleicher Druck im Filtrationsgerät[1] und gleiche Durchlaufzeiten im Elektrophoreseapparat[2].
2. Papierstreifen im Doppelversuch mit Eiweisskonzentrat von Serum und Liquor für
   a) Schreibgerät (Elphor-Handschreiber, Zeiss-Extinktionsschreiber oder Elphor-Integrationsschreiber)
   b) Elution.
3. Planimetrische Auswertung der Extinktionswerte der Schreibgeräte (ausser Integrationsschreiber).
4. Kolorimetrische Auswertung der eluierten Streifen bei allen Versuchen der Reihe durch die gleiche Person.
   A l l e im Extinktionsschreiber erkennbaren Abstufungen müssen abgelesen werden (auch dann, wenn sie makroscopisch nicht als Farb-Bande aufscheinen).

Auswertung:

1. Errechnung der Normalbereiche der Einzelfraktionen unter Berücksichtigung des biologischen Streuwertes $\pm 2\sigma$ (Kabat).
2. Errechnung der arithmetischen Mittelwerte aus allen vier Parallel-Versuchen getrennt für Liquor und Serum unter Berücksichtigung der Standardabweichung und der Streuung.
3. Errechnung der Mittelwerte (wie oben) für die ganze Versuchsreihe und graphische Darstellung für

---

1) Eine genaue Darstellung der Arbeitsweise des schon erwähnten Metall-Druckfiltrationsgerätes der Membran-Filter-Gesellschaft, Göttingen, wird in der Membranfilter-Information Mi 124 (chem. Abt. 250/10/58) der gleichen Firma gegeben.
2) Die technischen Fehlerquellen, die bei der Anwendung der quantitativen Papier-Elektrophorese entstehen, wurden ausführlich von J. Pieper behandelt.

a) lumbalen Liquor
b) cisternalen Liquor
c) Serum.

4. Vergleich der gefundenen "Normalwerte" mit dem Ergebnis anderer Autoren.

II. Klinische Ausgangspunkte:

Grundsatz: Parallele Beurteilung und Auswertung von Serum- und Liquor-Pherogrammen (vor allem bei entzündlichen Erkrankungen).

1. Beschränkung der Indikation zur Liquor-Elektrophorese auf eine Auswahl von Erkrankungen des ZNS (selektive Indikation):
   a) Alle Formen "entzündlicher" oder allergischer Erkrankungen des ZNS (Meningitiden- auch Tbc.-, Poliomyelitis, Encephalitiden u.a.): Längsschnitt-Beobachtungen vom ersten Krankheitstage an mit möglichst häufigen Kontrollen.
   b) Polysklerosen und alle Formen der Neuro-Lues, auch im Verdachtsfall. (Differential-Diagnosen möglich)
   c) Cerebrale und spinale raumfordernde Prozesse, auch im Verdachtsfall. (siehe oben)
   d) Psychiatrische Erkrankungen in begrenztem Umfang mit Beachtung der β-Werte.
   e) Alle klinisch nicht abgeklärten Krankheitsbilder.

2. Andere klinische Indikationen:
   a) Beobachtung von Restitutionsvergängen im subakuten - chronischen Stadium (γ-Globuline!)
   b) Überprüfung der Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie (Antibiotika, Tuberkulostatika, Chemotherapeutika).
   c) Ausschaltung interner oder latenter anderer Leiden (Pherogrammvergleich Serum-Liquor).
   d) Gutachten: klinisch irrelevante Veränderungen nach Schädel-Hirntraumen.

3. Ungeklärte Veränderungen im Liquor-Pherogramm erfordern weitere Beobachtung bei.
   a) Anfallsleiden verschiedener Genese,
   b) Neurosen,
   c) Psychosen, Schizophrenien Katatonien, Imbecilität u.a.,
   d) Hirnatrophischen Prozessen, Arteriosklerosen.

Diese Vorschläge für die Anwendung der Liquor-Elektrophorese in der Klinik erheben selbstverständlich keinen Anspruch auf irgendeine Vollständigkeit, sondern sind als Anregung und Ausgangspunkt für eine Erweiterung, aber auch für eine gründlichere Untermauerung der bis jetzt gefundenen Resultate gedacht.

Schlussbemerkung.

Wie sich aus der Darstellung über die bisherige Entwicklung der L-E, ihren heutigen Stand und ihre noch verborgenen Möglichkeiten[1)] leicht erkennen lässt, ist durch das Wissen über das Verhalten der Proteine und anderer Bestandteile des Liquor cerebrospinalis im elektrischen Feld ein bedeutsamer Fortschritt in der Kenntnis über die Eigenschaften und Bedeutung der Eiweisskörper erzielt worden, aber es wurde zugleich ein Forschungsgebiet erschlossen, das den fluktuierenden Charakter der Elektrophorese überhaupt in sich trägt.
Die real greifbaren Ergebnisse der L-E scheinen zunächst dürftig und geben in den meisten Fällen keine grundsätzlich neuen Auskünfte für die klinische Diagnose. Jedenfalls scheint nur in besonderen Situationen eine direkte diagnostische oder therapeutische Anwendung der L-Ph möglich. Abgesehen von der physikalischen Begrenzung der Elektrophorese, die nur eine Eigenschaft der Liquor-Proteine, ihre Wanderung im elektrischen Feld, anzeigt, erschwert die Fülle der Kombinationsmöglichkeiten und der Variationen im L-Ph jedes schematische "Ablesen" bestimmter Konstellations-Normen. Das Bemühen um Diagnose und Therapie wird daher eher kompliziert als vereinfacht.

---

1) Die elektrophoretische Dissoziierung des Liquors cerebrospinalis ist mit der Proteinforschung nur teilweise identisch. In diesem Zusammenhang wird auf die Arbeiten von H. Bauer über die proteingebundenen Lipide, Kohlenhydrate und Mucoproteine im Liquor hingewiesen.

Werden solche Einschränkungen in Kauf genommen, dann eröffnet sich "ein weites Feld" pathogenetischer und pathophysiologischer Zusammenhänge, die die Indikation für die klinische Ausnutzung der Möglichkeiten der L-E rechtfertigen. Allein die Kenntnis über das Verhalten der Albumine an der Blut-Liquorschranke oder der γ-Glob. als Träger immunisierender Eigenschaften geben entscheidende Einsichten in pathologische Abläufe, die auch zur klinischen Beurteilung unentbehrlich sind. Besonders eindrucksvolle Schlüsse lassen sich aus den Vergleichen elektrophoretischer Eigenschaften von Serum und Liquorproteinen ziehen, die ein Urteil über Generalisation oder Lokalisation eines Krankheitsbildes erlauben. Wenn die klinische Ausdeutung einzelner Fraktionswerte auch noch weitgehend ungeklärt und zwielichtig ist, so kann doch aus ihrem Verhalten bei der Dissoziation ein klinisches Kriterium gewonnen werden, das für die Beurteilung der Intensität und der Prognose eines pathologischen Geschehens Entscheidendes beiträgt. Darüber hinaus kann der "Schattenriss" des L-Ph zu einem kritischen Begleiter im klinischen Denken werden, der bestätigen oder bezweifeln kann und gerade wegen seiner fluktuiernden Dynamik dem klinischen Denken patho-physiologische und pathogenetische Vorstellungen assoziiert.
Der Schwerpunkt der Elektrophorese liegt im Bereich pysikalischer und chemischer Forschung. Ihre Anwendung bei der Aufdeckung patho-physiologischer Abläufe im menschlichen Körper gibt keine fertigen Lösungen, eröffnet aber Ausblicke.
Die Liquor-Elektrophorese ist ein Ansatz.

Zusammenfassung.

Die bisherige Liquorforschung wurde vorwiegend diagnostisch ausgenutzt. Durch die elektrophoretische Darstellung der Liquor-Proteine eröffneten sich Einblicke in pathogenetische und patho-physiologische Zusammenhänge, die der Liquorforschung in der Medizin einen neuen Akzent geben. Nach Über-

windung der Experimentierphase im Labor wird eine monographische Darstellung der Liquor-Elektrophorese, ihre Entwicklung, ihren jetzigen Stand und ihre Möglichkeiten für gerechtfertigt gehalten. Darüber hinaus soll ihr "Medizinischer Ort" bestimmt werden. Die gesamte, darüber vorliegende Literatur und eigene Beobachtungen werden dazu verwertet.

Die Methodik der Elektrophorese und ihre rechnerische Auswertung und die Verfahren zur Eiweisskonzentration für die Liquor-Elektrophorese werden angegeben.

Die Ergebnisse verschiedener Autoren für die Proteinwanderung im elektrischen Feld bei normalem Liquor differieren stark. Eine Sammel-Aufstellung mit Errechnung der Mittelwerte wird als Grundlage für die graphische Darstellung einer normalen "Liquor-Konstellation" der einzelnen Fraktionen benutzt. Die Besonderheiten der einzelnen Fraktionen im Liquor werden gedeutet und das Auftreten "liquorspezifischer" Fraktionen (V- und γ-Fraktion) diskutiert.

Pherographisch errechnete Eiweiss-Werte können nur bedingt mit den Eiweiss-Relationen nach Kafka verglichen werden, da sie auf anderen Protein-Eigenschaften beruhen. Dagegen ergibt sich auch aus dem Liquor-Pherogramm die kritische Bedeutung der β-Globuline für die Fällung der Kolloid-Reaktionen.

Die Vorgänge an der Blut-Liquorschranke bei "entzündlichen" und "nicht-entzündlichen" ZNS-Erkrankungen können durch vergleichende Liquor- und Serumelektrophoresen erhellt werden. Unter Ausnutzung des Proteingefälles erweisen sich die feindispersen Albumine ausschliesslich als serogen, während die β-Globuline vorwiegend serumfremd sind. Mögliche Produktionsherde der Liquor-Globuline werden erörtert.

Bei entzündlichen Vorgängen lassen sich "serumähnliche" Konstellationen im Liquor-Pherogramm nachweisen. Die Verschiebungen lassen Rückschlüsse auf die Phase der Entzündung und auf Restitutions-Abläufe zu. Drei eigene Beobachtungen werden in diesem Zusammenhang beschrieben.

Das Hervortreten der β-Globuline ist signifikant für die Neuro-Lues und die Multiple Sklerose. Literaturangaben werden

durch drei eigene Fälle von MS und Neurolues ergänzt. Ein Fall von cerebralem Tuberkulom erweckt Zweifel an der Theorie über die "serogene" Abkunft der γ-Globuline bei nicht-entzündlichen Erkrankungen.
Erhöhte β-Globulin-Gipfel werden vorwiegend bei psychiatrischen Erkrankungen festgestellt. Eigenes Material bestätigt die Angaben in der Literatur teilweise bei Anfallsleiden und hirnatrophischen und cerebralsklerotischen Prozessen, Schizophrenie und Imbecilität. Ein Gutachtenfall mit klinisch latentem postkontusionellen Syndrom kann pherographisch geklärt werden.
Verschiebungen der α-Fraktionen können nicht isoliert gedeutet werden. Ihre Bedeutung ist noch weitgehend ungeklärt.

Auch ein isolierter "Albumin-Typ" ist nicht denkbar. Auf einen inversiven Regulationsmechanismus zwischen Albumin und γ-Globulin wird hingewiesen.
Zur präzisierten Ausdeutung der Liquor-Pherogramme werden ausgedehnte Längsschnitt-Untersuchungen als notwendig erachtet. Bisherige Ergebnisse solcher Untersuchungen mehrerer Autoren über verschiedene Formen der Meningitis werden verglichen.
Aus der Bearbeitung der vorliegenden Pherogramme liessen sich Kriterien herleiten, die kurzgefasst referiert werden und sich auf die Feststellung der Fraktionswerte im normalen Liqour und auf die klinische Indikation zur Liquorelektrophorese beziehen.
Abschliessend wird noch einmal auf die Eröffnung patho-physiologischer und pathogenetischer Ausblicke hingewiesen, aber auch die Grenze für elektrophoretische Möglichkeiten in der Beurteilung der Liquor-Proteine und ihrer klinischen Bedeutung angezeigt.

Literatur-Verzeichnis.

1) Aly, F.W.: Über das Vorkommen einer elektrophoretisch ähnlich wie das Liquoralbumin wandernden Fraktion im Serum.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 61 (1955), 286

2) Antweiler, H.J.: Die quantitative Elektrophorese in der inneren Medizin.
Berlin 1957 (Springer)

3) Bauer, H.: Über die Bedeutung der Papierelektrophorese des Liquors für die klinische Forschung.
Dtsch. Zschr. Nervenh. 170 (1953), 381 - 401.

4) Bauer, H.: Zur Frage der Identität der Liquorproteine mit den Eiweisskörpern des Blut-Serums.
a) I. Besonderheiten der Liquorproteine hinsichtlich der Vorfraktion, der Gamma-Globuline und der proteingebundenen Lipide.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 175 (1956), 354 - 377.
b) II. Die proteingebundenen Kohlenhydrate des Liquors.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 175 (1957), 488 - 510.
c) III. Die Mucoproteine des Liquors.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 176 (1957), 126 - 142.

5) Bellini, G. und R. Biagini: Confronto delle variazione del fracciato elletroforetico liquorale e serico nella meningita tuberculosa.
Aggiorn. Pediatr. (Roma) 5, 843 - 856, ref. Zbl. Nervenhk. 134 (1955/56), 166.

6) Booij, J. in Antweiler H.J.: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin.
Berlin 1957 (Springer).

7) Bücher, TH., D. Matzelt und D. Pette: Papierelektrophorese von Liquor cerebrospinalis.
Klin. Wschr. 30 (1952), 325 - 330.

8) Castells, C., O. Vasques de Negretto, E. Balla, A. Puppo: Estudio electroforético del liquido cefalonaquideo ydel suéro sanguineo en la esclerosis multiple.
Acta neurol. Latino-americ. 3 (1957), 201 - 125, ref. Zbl. Nervenhk. 144 (1958), 330.

9) Demme, H.: Liquor.
Fortschr. Neurol. 24 (1956), 113 - 148.

10) Delank, H.W.: Klinische Erfahrungen mit elektrophoretischen Liquoreiweiss-Untersuchungen.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 174 (1956 429 - 442.

11) Delank, H. W. und E. Machetanz: Das Syndrom der "proteino-cytologischen Dissoziation".
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 174 (1956), 189 - 198.

12) Duensing, F.: Zur Theorie und praktischen Auswertung der Goldsolreaktion.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 169 (1940), 470.

13) Esser, H.: Die elektrophoretische Untersuchung der Liquoreiweisskörper und ihre klinische Bedeutung.
Münch. Med. Wschr. 94 (1952), 2313 - 2318.

14) Esser, H. und F. Heinzler: Elektrophoretische Eiweissanalysen im Liquor cerebrospinalis.
Dtsch. Med. Wschr. 77 (1952), 1329 f.

15) Esser, H., F. Heinzler und H. Wild: Ein einfaches Verfahren der Einengung des Liquor cerebrospinalis zur Bestimmung der Eiweissfraktionen mit Hilfe der Elektrophorese in Filterpapier.
Vortrag Stuttgart 1952; Klin. Wschr. 28,(1950), 692 f.

16) Ewald, G.: Neurologie und Psychiatrie.
München 1954 (Urban & Schwarzenberg)

17) Ewerbeck, H.: Die elektrophoretische Darstellung des menschlichen Liquors.
Klin. Wschr. 28 (1950), 692 f.

18) Frick, E. und L. Scheid-Seydel: Untersuchungen mit J^{131} markiertem Gamma-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweisskörper.
Klin. Wschr. 36 (1958), 857 - 863.

19) Grassmann, W.: Ref. Phys.-chem. Gesellsch.
Hamburg 1952.

20) Grassmann, W. und K. Hanig: Beiträge zur Methodik der Papier-elektrophoretsichen Serumanalyse.
Klin. Wschr. 32, (1954), 838 - 846.

21) Grassmann, W., K. Hanig und M. Knebel: Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filterpapier.
Dtsch. Med. Wschr. 76 (1951), 333 - 336.

22) Gries, G., F. W. Aly und H.F. von Oldershausen: Zur Methodik der Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
Klin. Wschr. 31 (1953), 644 - 649.

23) Gries, G., F. W. Aly und H. F. von Oldershausen: Über die Veränderungen der Liquor- und Serumproteine bei der tuberkulösen Meningitis.
Klin. Wschr. 31 (1953), 649 - 654.

24) Habeck, D.: Goldsolreaktion und Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
I. Über den kritischen, absoluten Gamma-Wert.
Arch. Psychiatr. 196 (1957), 291 - 296.

25) Heidrich, R., R. Hampel und K. Gärtner: Liquorbefunde vor und nach Elektrotherapie bei Schizophrenen.
Klin. Wschr. 36 (1958), 330.

26) Inesi, G., G. Tonini e C. de Risio: Studio elettroforetico delle proteine liquorale e seriche in due casi dei corea di Huntington.
Riv. Neurobiol. 2 (1956), 665 - 671, ref. Zbl. Nervenhk. 143 (1957/58), 35

27) Jantz, H.: Über Elektrophoreseuntersuchungen bei symptomatischen Psychosen.
Nervenarzt 27 (1956), 193 - 203.

28) Kabat, E. A., M. Glusmann and V. Knaub: Quantitative estimation of the albumin and gamma globulin in normal and pathologic cerebrospinal fluid by immuno - chemical methods.
Americ. J. Med. 4 (1948), 653 - 662, ref. Zbl. Nervenhk. 109 (1950), 338.

29) Kabat, E. A., D. H. Moore and H. Landow: An elektrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to the Serumproteins.
Journ. Clin. Invest. 21 (942), 571 f.

30) Kafka, V.: Die Cerebrospinalflüssigkeit.
Leizig - Wien 1931 (F. Deuticke).

31) Kafka, V.: Taschenbuch der praktischen Untersuchungsmethoden bei Nerven- und Geisteskrankheiten.
Basel - New York 1948 (Karcher).

32) Kafka, V.: Serologische Methoden, Ergebnisse und Probleme in der Psychiatrie.
in: Handbuch der Psychiatrie.
Leipzig - Wien 1924 (F. Deuticke).

33) Kafka, V.: Sthen wir vor einer Krise der Liquor-Diagnostik?
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 173 (1955), 103 - 110.

34) Knapp, H.: Die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
"Das ärztliche Laboratorium" 1 (1955), 189 - 198.

35) Lafon, R., A. J. Mounier et J. Minvielle:
L'elektrophorese couplee des proteines du liquid cephalorachidien et du serum: 150 observations.
Rev. Neurolog. 95 (1953), 69 - 73, ref. Zbl. Nervenhk. 142 (1957), 264.

36) Maier, K.H.: Die Konzentrierung von Proteinen aus Körperflüssigkeiten durch Ultrafiltration.
Symposion Internazionale di Medicina ed Igiene sociale. (Sonderdruck)
Trieste, 1957.

37) Matiar, H. und C. Schmidt: Die Veränderungen der Liquorproteine bei entzündlichen Erkrankungen der Meningen.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 176 (1957), 200 - 317.

38) Matulay, K., E. Wagenhofer und Z. Neoral: The elektrophoretic spectra of the serum and liquor in some CNS diseases.
Ceskoslov. Psychiatr. 53 (1957), 301 -317, ref. Zbl. Nervenhk. 146 (1958), 32.

39) Mies, H.J.: Einengung von Liquor cerebrospinalis als Vorbereitung zur Papierelektrophorese.
Klin. Wschr. 31 (1953), 159 - 161.

40) Mummenthaler und H. Märki sen.: Über die Liquorelektrophorese. Methoden und klinische Anwendung.
Klin. Wschr. 35 (1957), 1 - 7.

41) von Olderhausen, H.F., G. Gries und P. W. Aly: Zur klinischen Bedeutung von Liquor- und Serumelektrophoreseuntersuchungen bei der Poliomyelitis anterior akuta. Dtsch. Zschr. Nervenhk. 170 (1953), 254 - 260.

42) Pieper, J.: Über die besonderen Eiweissfraktionen des Liquor cerebrospinalis. Klin. Wschr. 32 (1954), 597 - 600.

43) Pieper, J.: Beiträge zur quantitativen Auswertung von Papier-Elektropherogrammen. Klin. Wschr. 36 (1958), 605 - 611.

44) Pruckner, F. und G. Schwuttke: Methode zur Einengung des Liquor cerebrospinalis zur Herstellung von Elektropherogrammen. Arch. Psychiatr. 193 (1955), 48 - 50.

45) Riechert, W. und W. Weber: Beitrag zur Papierelektrophoretischen Darstellung der Liquoreiweissfraktionen. Ärztl. Forschg. 1 (1957), 512 - 514.

46) de Risio, C., G. Inesi e G. Tonini: Aplicazioni della elletroforesi su carta nella clinica del liquido cerebrospinale. Giorn. Psichiatr. 85 (1957), 209 - 215, ref. Zbl. Nervenhk. 145 (1957/58), 312.

47) Roboz, E., W. C. Hess and D. M. Temple: Paper electrophoretic estimation of proteins in cerebrospinal fluid. J. Labor. a. Clin. Med. 43 (1954), ref. Zbl. Nervenhk. 131 (1958), 124.

48) Rossi, G. und G. Schneider: Elektrophoretische Untersuchungen von pathologischem Liquor cerebrospinalis. Klin. Wschr. 31 (1953), 969 - 975.

49) von Sande, M., A. Löwenthal et D. Karcher: Interet clinique des elektrophoresigrammes des proteins du liquid cephalorachidien.
Acta Neurolog. Psychiatr. Belg. 57 (1957), 523 - 536, ref., Zbl. Nervenhk. 144 (1958), 202.

50) Sarteschi, P.e. P. Fabiani: Determinazione elettroforetica su carta crasi protei liquorale in malati neurologici e psichiatrici.
Rass. Studi Psichiatr. 45 (1956), 1089 - 1091, ref. Zbl. Nervenhk. 142 (1957), 34.

51) Scheid, K.F. und L. Scheid: Studien zur Pathologie des Liquor cerebrospinalis.
a) I. Mitteilung
Arch. Psychiatr. 117 (1944), 219 - 250.
b) III. Mitteilung
Arch. Psychiatr. 117 (1944), 641 - 666.
c) IV. Mitteilung
Arch. Psychiatr. u. Zschr. Neurolog. 118/179 (1948), 316 - 336.
d) Scheid, K. F. + L. Scheid und W. Schneit:
V. Mitteilung
Arch. Psychiatr. u. Zschr. Neurolog. 118/179 (1948), 337 ff.

52) Scheid, K. F. und L. Scheid: Elektrische (kataphoretische) Trennung der Eiweisskörper im Liquor cerebrospinalis von entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems.
Arch. Psychiatr. 117 (1944), 219 - 251.

53) Schinko, H. und H. Tschbitscher: Der gamma-Quotient als Ausdruck der Relation Liquor- zu Serum-gamma-Globulin. Statistische Untersuchung bei MS, Neurolues, und entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems.
Wien. Klin. Wschr. 1957, 705 - 713

54) Schmidt, C. und H. Matiar: Das quantitative Verhältnis der Serum- und Liquorproteine.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 174 (1956), 443 - 459.

55) Schmidt, R. M. und W. Knittel: Zum Liquor-Eiweissbild bei Entzündungen und Tumoren des ZNS unter der besonderen Berücksichtigung der Liquorelektrophorese.
Ärzt. Wschr. 11 (1957), 774 - 779.

56) Schneider, G. und G. Wallenius: Elektrophoretische Untersuchungen über die Eiweisskörper des Cerebrospinalliquors.
J. Clin. Invest. 3 (1951), 145.

57) Schönberg, H.: Die Papierelektrophorese der Liquor cerebrospinalis.
Ann. päd. (Basel) 183 (1954), 309 - 320.

58) Schöer, H. und E. Imhof: Zur Technik der Liquoreinengung für die Papierelektrophorese.
Klin. Wschr. 35 (1956), 443- 459.

59) Smith, J., D. Gerstel and D. L. Orth: Lipoprotein patterns of spinalfluid obtained by paper-elektrophoresis.
Arch. Neurolog. 76 (1956), 608 - 613, ref. Zbl. Nervenhk. 142 (1957), 34.

60) Steger, J.: Blut- und Liquorveränderungen bei der Polyneuritis.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 170 (1953), 106 - 121.

61) Steger, J.: Elektrophoretische Untersuchungen an Eiweissarmen Flüssigkeiten.
Münch. Med. Wschr. 96 (1954), 747 - 751.

62) Steger, J.: Elektrophoretische Untersuchungen des Liquors.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 171 (1953), 1 - 19.

63) Suwa, Nozomi, Saito, Yoshihiro, Morita, Sh. und Kuroda, T.: ref. Zbl. Nervenhk. 146 (1958)

64) Volk, B. W., A. Saifer and A. M. Rabiner: Protein-fraktions in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.
Ann. New York Acad.Sci. 58 (1954), 606 - 612.

65) Vymazal, J.: Paperelektrophoresis of cerebrospinal fluid proteins.
Cas. lek. cesk. 156, 745, ref. Zbl. Nervenhk. 141 (1957), 181.

66) Vymazal, J. and F. Hanzal: Changes in the protein-fraktion in inflammatory diseases of the nervoussystem.
Ceskoslov. Neur. 20 (1957), 293 - 306, ref. Zbl. Nervenhk. 146 (1958), 252.

67) Wagenhöfer, E. und J. Zucha: Die Papierelektrophorese der Cerebrospinalflüssigkeit.
Bratislav. lek. Listy 34 (1954), 713 - 727, ref. Zbl. Nervenhk. 131 (1955), 357.

68) Wesselsmann, E. und E. Ewerbeck: Die Liquorelektrophorese und ihre klinische Bedeutung, dargestellt am Beispiel der tuberculösen Meningitis.
Wschr. Kinderheilk. 102 (1954), 188 - 196.

69) Wunderly, Ch.: Die Papierelektrophorese. Methoden und Ergebnisse.
Aarau - Frankfurt/Main, 1954, H. R. Sauerlander und Co.

70) Wunderly, Ch., A. Hässig und F. Lottenbauer: Die Differenzierung der Serumalbumine von den Albuminen im Liquor, Pleuraexsudat und der Oedemflüssigkeit.
Klin. Wschr. 31 (1953), 49 - 53.

71) Wuhrmann, F., Ch. Wunderly und P. de Nicola: Über die Heterogenität der Gamma-Globuline im krankheitshalber veränderten Blutserum.
Klin. Wschr. 28 (1950), 667 - 672.

72) Yahr, M. D., S. S. Goldensohn and E. A. Kabat: Further studies on the gamma-globulin of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and other neurological diseases. Ann. New York Acad. Sci. 58 (1954), 613 - 624, ref. Zbl. Nervenhk. 131 (1955), 19.

73) Ziegler, D. K. and G. Rossi: Cerebrospinal fluid gamma-globulin as a diagnostic test for multiple sclerosis. Neurolog. (Minneapolis) 5, 573, ref. Nervenarzt 28 (1957), 576.

Abgeschlossen im Dezember 1958

Lebenslauf.

Am 30.12.1916 wurde ich als Sohn des jetzigen Medizinaldirektors i. R. Dr. Paul Flemming und seiner Ehefrau Luise geb. Raabe in Kreuzburg O/S geboren. Ich besuchte die Volksschule in Leubus/Oder, danach das humanistische Gymnasium in Wohlau i. Schles. und bestand 1935 das Abitur an der damaligen Nationalpolitischen Erziehungsanstalt in Wahlstatt bei Liegnitz.
In Breslau, Perugia und Pisa studierte ich Philosophie und begann nach einer Unterbrechung durch den Wehrdienst das Medizinstudium wieder in Breslau, wo ich das Physikum ablegte. Das Studium wurde durch Kriegseinsatz wiederholt unterbrochen und in Hamburg beendet. Nach meiner Bestallung zum Arzt wurde ich als Truppenarzt eingesetzt und im Herbst 1945 aus englischer Kriegsgefangenschaft entlassen.
In der Nachkriegszeit wurde ich durch Professor Dr. F. Rose und Dr. H. Kessler als Chirurg ausgebildet und 1951 Oberarzt der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Eschwege.